

Durchblutungsmessungen an krebsbefallenen menschlichen Geweben

Helmut Schaudig

1969 # 258

Aus der Chirurgischen Klinik mit Poliklinik
der Universität Erlangen-Nürnberg
Direktor: Prof. Dr. med. G. Hegemann

Durchblutungsmessungen an krebsbefallenen menschlichen Geweben

Der Hohen Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg
als Habilitationsschrift



vorgelegt
von
Helmut Schaudig

1969

Der die Universität Leiden mit
der Universität Leiden
Herrn Prof. Dr. med. Dr. phil.

Durchführungsmessungen an Krebszellen menschlichen Gewebes

Der Universitätsbibliothek
der Universität Leiden
Leiden
als Habilitationsschrift



Tag der Habilitation : 31. 7. 1969

Disposition	Seite
A. EINLEITUNG UND PROBLEMSTELLUNG	1
B. EXPERIMENTELLER TEIL	
I. Anordnungen der Untersuchungen	4
a) Methode	4
b) Instrumentelle Ausrüstung	8
c) Patientengut	11
d) Operatives Vorgehen	12
II. Veränderungen der Durchblutungsgröße in gesunden Gewebsabschnitten krebsiger Organe	
a) Magenwand	14
b) Lebergewebe	17
c) Narbencarcinom- und Granulations- gewebe	31
III. Veränderungen der Durchblutungsgröße von Carcinomen und Vergleich mit ge- sundem Gewebe	
a) Magenwand	33
b) Leber	43
c) Periphere Tumoren	51
C. BESPRECHUNG DER ERGEBNISSE	61
D. ZUSAMMENFASSUNG	75
E. LITERATURVERZEICHNIS	

A. EINLEITUNG UND PROBLEMSTELLUNG

Krebsentstehung und Krebsbehandlung sind bis heute ein ungelöstes medizinisches Problem. Frühzeitige Malignomdiagnose und radikale operative Geschwulstentfernung stellen die wichtigsten Faktoren in der Krebsbehandlung dar. Trotz großer technischer Vollkommenheit gelingt es aber nur in etwa 20 % aller beobachteten Krebserkrankungen eine 5-jährige Überlebenszeit zu erreichen. Für viele Organkrebsse liegen die Ziffern der 5-Jahresheilung noch tiefer. So beträgt im Augenblick die absolute Heilchance für einen an einem Lungencarcinom Erkrankten in den besten Statistiken der Erde 20 %. Ein am Magencarcinom Erkrankter hat eine 5-jährige Überlebensmöglichkeit von 15 %, wenn er sich der auf diesem Gebiet führenden Mayo-Klinik anvertraut. Das Rektum-Carcinom hat in den besten Ergebnissen der Welt eine durchschnittliche Heilungsaussicht von 40 %.

Die heute erreichte technische Perfektion läßt kaum erwarten, daß weitere Verfeinerungen der Operationsverfahren erhebliche Verbesserungen der prozentualen Überlebenseussichten mit sich bringen. Der Chirurg ist deshalb an allen Forschungsproblemen interessiert, die zur Aufklärung des Krebsproblemee beitragen und die Heilchancen der Krebskranken verbessern können.

In diesem Sinne hat in neuerer Zeit die medikamentöse Krebsbehandlung zunehmendes Interesse erfahren. Aus experimentellen Untersuchungen in Zellkulturen hervorgegangen (70), schienen Tierversuche an Transplantations-tumoren auch Erfolge am Menschen erwarten zu lassen. Klinische Untersuchungsreihen haben ein uneinheitliches Ergebnis gebracht (27,38,42,46). Vielen optimistischen Mitteilungen und ersten Anfangserfolgen stehen heute zahlreiche kritische Berichte gegenüber. Es scheint, daß aus den großen chirurgischen Carcinomgruppen, Lungen-, Magen-, Dickdarmkrebs, über keine einzige Heilung durch Chemotherapeutika berichtet werden kann. Man hat versucht, die Dosis der Cytostatika im Carcinomgewebe mit Hilfe der extrakorporalen Zirkulation (56) oder durch intraarterielle Injektion zu verbessern (53). Auch diese Versuche führten bis heute nicht zu überzeugenden Ergebnissen. Zum Teil mag dies in der hohen allgemeinen Toxizität und zu geringen spezifischen Wirkung der bislang bekannten Cytostatika begründet sein. Es erhebt sich aber auch die Frage, ob carcinomatöses Gewebe eine dem Normalgewebe gleiche oder ähnliche Durchblutung besitzt (25,52,67), ob Gefäße in Carcinomgeweben auf die gleichen pharmakodynamischen Regulationen ansprechen wie gesunde Gefäßab-

schnitte und ob es Pharmaca gibt, die die Durchblutung des Carcinomgewebes beeinflussen können.

Ob Medikamente überhaupt so gut in Carcinomgewebe einzudringen vermögen wie in normales Körpergewebe, hängt, wenn die pharmakologischen Vorbedingungen im Hinblick auf Löslichkeit und Konzentration erfüllt sind, auch von diesen mechanischen Faktoren ab.

Zur Klärung dieser Fragen soll die vorliegende Arbeit beitragen.

Eigene Untersuchungen (III) an menschlichen Geweben prüfen deshalb die bekannten Tatsachen nach. Untersuchungen über Durchblutungsänderungen in Carcinomgewebe im Vergleich zum gesunden Gewebe werden dargestellt.

Die Diskussion der Ergebnisse versucht einen Einblick in die Strombahn der Carcinomgewebe zu geben, der für die zukünftige Krebsbehandlung nützlich sein kann.

B. EXPERIMENTELLER TEIL

I. Anordnung der Untersuchungen

Die Blutversorgung eines von einem Gefäßstiel versorgten Organs oder einer anatomisch aus dem großen Kreislauf isolierbaren Körperregion kann durch verschiedene bewährte Methoden der Physiologie (Rein'sche Stromuhr, Fremdgasanalyse nach Kethy, Verschlußplethysmographie, Wetterer-Sonde) in ml/Zeiteinheit am Menschen analysiert werden (34,54,59,66,69). Für Durchblutungsmessungen in der Endstrombahn des Körpers stehen bis heute keine Verfahren zur Verfügung, die absolute Werte ergeben. Durchblutungsmessungen im Kapillargebiet des menschlichen Körpers sind mit indirekten Meßverfahren, wie Farbstoffmethoden (4), Isotopenradiographie (3,48) möglich. Sie erlauben Aussagen allgemeiner Art über das Verhalten der Endstrombahn. Umschriebene Krebsbezirke in der Tiefe des Körpers können damit aber nicht erfaßt werden. Auch sind auf diese Art keine fortlaufenden Meßergebnisse unter Wiederholungen des Untersuchungsganges in gleichen Gewebsabschnitten möglich.

a) Methode

Für die Prüfung der Frage, wie sich die Durchblutung in Carcinomgeweben des Menschen im Vergleich zu Normalgeweben des gleichen Körpers verhält und ob sich diese

Durchblutungsgrößen medikamentös beeinflussen lassen, wurde die Wärmescheinleitfähigkeit dieses Gewebes untersucht (32).

Vor der Darstellung der Methodik müssen hierzu einige Begriffe definiert werden:

1. Die Wärmeleitfähigkeit (λ_0) eines Gewebes stellt ein Maß für die Wärmemenge dar, die von einem Punkt höherer Temperatur in einem nicht durchbluteten Gewebe in der Zeiteinheit abtransportiert wird.
2. Die Wärmescheinleitfähigkeit (λ_R) ist die entsprechende Größe für durchblutetes Gewebe. Sie setzt sich zusammen aus der oben definierten Wärmeleitfähigkeit und der Wärmemenge, die durch den Blutstrom abtransportiert wird (33).
3. Die Dimension der Wärmescheinleitfähigkeit ($\Delta\lambda$) ist

$$\frac{\text{cal} \cdot \text{cm}}{\text{cm}^2 \cdot \text{sec} \cdot ^\circ\text{C}} = \frac{\text{cal}}{\text{cm} \cdot \text{sec} \cdot ^\circ\text{C}}$$

entsprechend der Wärmemenge (cal), die bei einem Temperaturgefälle von $1^\circ\text{C}/\text{cm}$ in 1 sec durch einen Querschnitt von 1 qcm fließt.

Das von GIBBS (29) inaugurierte Verfahren zur Messung der Wärmeleitfähigkeit des Gewebes ist insbesondere von HENSEL (43,44) ausgebaut worden. Das Verfahren besteht darin, daß die Temperaturdifferenz zwischen 2 Stellen des Gewebes mittels Thermosonden gemessen wird. Wird durch das in eine Sonde eingebaute Heizelement die Sondenspitze geheizt, in der sich die eine Thermolötstelle befindet, so entsteht ein Thermostrom zwischen geheiztem Element und ungeheiztem Vergleichsmesspunkt. Dieser Strom wird als Ausschlag gemessen. Wird diese Anordnung in ein durchblutetes Gewebe eingebaut, so gibt die geheizte Sondenspitze nicht nur Kalorien an das umgebende Gewebe ab, sondern es wird Wärme mit dem Blutstrom abtransportiert. Je höher die Durchblutung, desto mehr Wärme wird dem Heizelement entzogen. Je langsamer der Blutstrom, desto langsamer erfolgt der Wärmefluß von geheizter Sonde ins Gewebe. Aus dem Thermostrom errechnet sich nach der Formel

$$\lambda = \frac{k \cdot J^2}{A}$$

die Wärmescheinleitfähigkeit λ_R . Hierbei stellt I den Heizstrom dar. J ist die Temperaturdifferenz zwischen den beiden Thermolötstellen. k entspricht einem empirisch gefundenen konstanten Geometriefaktor. λ_R ist die Größe der Wärmescheinleitfähigkeit des die Sonde umgebenden durchbluteten Gewebes. Damit ist die Methode zur Feststellung von Durchblutungsschwankungen im Gewebe gut brauchbar.

Absolute Durchblutungsgrößen in ml/Zeiteinheit sind mit dem Verfahren erst in jüngster Zeit in Verbindung mit Isotopenclearancebestimmungen möglich geworden. Das Verfahren ist am Menschen noch nicht angewendet (7).

Eine Aussage in Prozenten der Durchblutung im Vergleich zum toten Gewebe wird durch Bestimmung der Wärmeleitfähigkeit des nicht durchbluteten Gewebes unter gewissen Einschränkungen möglich. Dieses Vorgehen ist unter B II berücksichtigt.

Die Wärmescheinleitfähigkeit einiger menschlicher und tierischer Gewebe ist mit Hilfe von Thermosonden experimentell gemessen worden (6,8,10,11,30,35,36,37). Untersuchungen am Menschen wurden von physiologischer Seite am Skelettmuskel der Extremitäten, in der Leber und im Gehirn durchgeführt. Klinische Untersuchungen in Verbindung mit zusätzlichen Prüfmethode(n) (Infrarot) sind vor allem von DEMLING und Mitarb. im Hinblick auf die Durchblutung der Darmschleimhaut, der Magen- und der Leberdurchblutung (17,18,19,20,21,22,23,24,55) vorgenommen worden. Untersuchungen in Carcinomgeweben des Menschen sind mit dieser Methode bis heute nicht bekannt.

Die im Folgenden angegebenen Werte der Wärmescheinleitfähigkeit besitzen, wie unter I a angegeben, eine Di-

mension von

$$\text{cal/cm} \cdot \text{sec} \cdot {}^{\circ}\text{C}.$$

Die experimentell gefundenen Werte liegen in der Größenordnung von

$$10 \cdot 10^{-4} \cdot \text{cal}^1 \cdot \text{cm}^{-1} \cdot \text{sec}^{-1} \cdot \text{Grad}^{-1}$$

Im Folgenden wird aus Übersichtsgründen bei der Angabe der λ -Werte der Faktor 10^{-4} sowie die Dimension nicht mitgeschrieben.

b) Instrumentelle Ausrüstung

Als Meßgerät wurde der Fluvograph der Fa. Hartmann & Braun verwendet. Dieses für Haut- und Muskeldurchblutungsmessungen konstruierte Gerät konnte mit den regulär gelieferten Sonden nicht benützt werden. Das zu messende Carcinomgewebe beträgt meist nur wenige Zentimeter im Durchmesser. Die üblichen Meßsonden von 8 - 10 cm Länge und einem Abstand von 5 cm zwischen den Vergleichsmeßstellen konnten in Tumoren am Menschen nicht untergebracht werden. Zudem mußten die Meßfühler im Körpergewebe des Patienten intraoperativ versenkbar sein, um die Untersuchungen an den Kranken auch außerhalb des Operationsraumes ohne Narkose vornehmen zu können. Die Untersuchungen sollten über längere Zeit hinweg am wachen, unbeeinflussten Patienten Messungen zulassen. Dazu war eine konstante Lage der Sonden im Gewebe notwendig.

Es wurde deshalb eine Doppelsonde mit Goldspitzen benutzt. Bei diesem Typ findet sich nur ein Konstantan-Kupferelement in der Spitze (Abb. 1). Die Vergleichslötstelle ist in einer zweiten Goldspitze getrennt untergebracht.

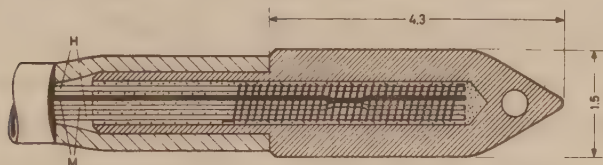


Abb. 1: Aufbau der Goldspitzensonde (nach 7).
Ein Thermoelement pro Spitze.

Der Fluvograph ist für die Messung mit 3 hintereinander geschalteten Thermoelementen vom Kupferkonstantantyp ausgelegt, die zusammen pro Grad Celcius eine Thermospannung von $126 \mu\text{V}/^\circ\text{C}$ liefern. An einer 2. Schaltung kann mit Eisenkupfer-Elementen ($54 \mu\text{V}/^\circ\text{C} = E$) gearbeitet werden. In vorliegenden Untersuchungen wurde mit den Goldspitzensonden gearbeitet, die 1 Kupferkonstantan-Element enthalten und entsprechend dem eine Thermospannung von $42 \mu\text{V}/^\circ\text{C}$ abgeben. Deswegen sind die am Fluvographen ablesbaren Temperaturdifferenzen für die Goldsonden nicht zutreffend. Um die tatsächlichen Werte zu erhalten, war die Korrektur mit dem Faktor

$$\frac{3 (E_1 : 126 \mu\text{V} / ^\circ\text{C})}{42 \mu\text{V} / ^\circ\text{C}} \quad \text{bzw.} \quad \frac{1,29 (E_2 : 54 \mu\text{V} / ^\circ\text{C})}{42 \mu\text{V} / ^\circ\text{C}}$$

notwendig.

Alle Sonden wurden vor der Verwendung in Gelatine ge-
eicht. Die Meßwerte sind aus Tab. 1 ersichtlich.

Goldspitzen-Sonden

Sonden- Nr.	365	366	367	401	401 ab 18.9.66	402	403
Konstante k	8.49	9.26	8.16	8.59	7.59 neu	7.76	8.52

Nadel-Sonden

Sonden- Nr.	347	348
Konstante k	17.11	16.73

Tabelle 1

Der Heizstrom der Sonden betrug meist 0.002 Amp. bei
den Sonden der Nr. 265, 266, 401, 403, 367 und 368. Die
Nadelsonden Nr. 275 und 276 wurden meist mit 0.015 Amp.
geheizt. In Einzeluntersuchungen waren Heizleistungen von
0.012 bis 0.025 Amp. verwendet worden.

c) Patientengut

Die Untersuchungen erfolgten an krebserkrankten Menschen, bei denen die klinische Erfahrung und der Lokalbefund bei der Operation mit an Sicherheit grenzender Wahrscheinlichkeit eine absolut tödliche Carcinomausbreitung erkennen ließ. Diese Auswahl wurde getroffen, um jegliche Gefahr der Krebszellverschleppung durch das Einlegen der Meßsonden in den Tumor auszuschließen. Alle Patienten wurden vor dem Eingriff dahingehend unterrichtet, daß die Durchblutung in ihrem erkrankten Gewebe gemessen würde.

Die Untersuchungen konnten aus äußeren Gründen weder im Hinblick auf die Zeit noch auf die Auswahl der Patienten vorgeplant werden. Es war über lange Zeit notwendig, den Apparat tagtäglich im Operationsbetrieb einsatzbereit zu halten, um bei einem Lokalbefund, der den oben angeführten Kriterien entsprach, Messungen vornehmen zu können. Da es sich immer um frisch Operierte handelte, mußten die postoperativen Untersuchungen im Wachsaaal oder auf der Station am Krankenbett vorgenommen werden. Störungen im Heilablauf wurden durch die Untersuchungen, insbesondere durch das Einlegen der Sonden, nicht beobachtet. Zwischenfälle traten nicht auf. Der postoperative Heilverlauf war in keinem Fall durch die vorgenommenen Untersuchungen kompliziert worden.

d) Operatives Vorgehen

Die Applikation der Meßsonden erfolgte während eines indizierten operativen Eingriffs, bei dem die Inoperabilität des Tumors und damit das Spätschicksal des Kranken abgeklärt wurde.

Die Meßsonden wurden vor ihrer Verwendung durch 24-stündige Lagerung in Formalin keimfrei gemacht. Zum Einführen in den Tumor wurde eine 4 x 0 Catgutnaht durch die Oese an den Sondenspitzen gefädelt und eine halbrunde Nadel angesetzt. Diese wurde durch die Wachstumsschichten der Tumoren geführt. Dabei konnte sowohl eine zu oberflächliche Lage, die evtl. außerhalb des Tumors in reaktivem Entzündungsgewebe Fehlmessungen verursacht hätte, als auch eine zu zentrale Sondenlage in Nekrosegebieten vermieden werden. Nach Einziehen der 2 Meßsonden in den Tumor bzw. in das Vergleichsgewebe schloß sich die Bestimmung der O-Lage an. Wenn diese korrekt war, wurde der durch die Spitze der Sonde geführte Faden durch gesundes Gewebe weitab der Meßstelle gestochen. Durch Knüpfen des Fadens ließ sich die Sonde gegen Zug gesichert im Gewebe halten und gegen Verschieben sichern (Abb. 2).

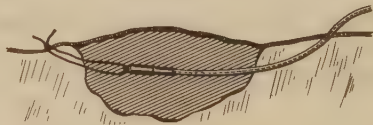


Abb. 2: Lage und Verankerung der
Meßsonden im Tumorgewebe

Die Zuleitungskabel wurden neben der Operationswunde herausgeleitet und mittels Hautnähten dauerhaft befestigt. Kabel und Anschlußstecker blieben, in einem Colostomiebeutel verwahrt, am Patienten (Abb. 3).



Abb. 3: Befestigung der Meßkabel und Anschlüsse am Patienten über mehrere Tage

Nach Abschluß der Versuche, 2 - 8 Tage nach der Operation, wurden die Sonden durch Ziehen am Kabel entfernt. Dies war für den Patienten kaum spürbar, die Sonden lösten sich bis auf einen Fall glatt. Einmal schien der Catgutfaden zu fest verankert. Die Goldhülle blieb ohne Schaden in situ.

In einzelnen Fällen wurde zusätzlich zu dem Einlegen der Sonde noch ein arterieller Katheter in das Einstromgebiet des zu messenden Gewebes gelegt, um konzentriert Medikamente in den Tumor zuführen zu können. Diese Untersuchungen sind unter den einzelnen Untersuchungsanordnungen und Organkapiteln beschrieben. Die Applikation der Prüf-

substanzen erfolgte in jedem Fall vom Patienten un-
merkt über einen 2-Wegehahn, der in eine intravenöse
Dauertropfinfusion eingeschaltet wurde.

II. Veränderungen der Durchblutungsgröße in gesunden Gewebsabschnitten krebsiger Organe

a) Magenwand

Um vergleichende Untersuchungen für infiltrierend wachsen-
des Krebsgewebe zu erhalten, war es zunächst nötig, die
Magenwand im Gesunden in ihrer Durchblutung zu messen.
Die Einführung der Sonden in die Magenwand war mit ziem-
lichen mechanischen Schwierigkeiten belastet. Das Organ
ist durch kleinkalibrige Gefäße sehr gut durchblutet.
Diese mußten beim Einlegen der Sonden vermieden werden,
um in einer makroskopisch gefäßfreien Zone eine sichere
Ruhelage zu erreichen (65). Unter vorsichtiger tangential-
er Nadelführung wurden die Sonden unter die Serosa in die
Muskelschicht des Magens eingebracht. In der sehr beweg-
lichen Organwand mußte die Sonde besonders befestigt werden,
um Verschiebungen zu verhindern. Abbildung 4 zeigt das
Vorgehen an einem von unten beleuchteten Praeparat. Die
eingelegten Sonden wurden postoperativ mehrfach röntgeno-
logisch auf ihre Lage hin überprüft (Abb. 5). Es zeigte
sich, daß lockeres Einlegen der Zuleitungskabel in die
Bauchhöhle ausreicht, um Zug und Verschiebung an den



Abb. 4: Meßsondenlage in der subserösen Magenwand. Praeparat im durchscheinenden Licht.

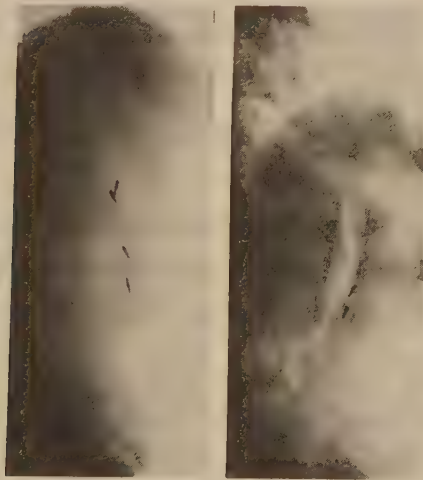


Abb. 5: Röntgenologische Kontrolle der Sondenlage in der Magenwand.
Links: Projektionsbedingte Ruhelage der Sonden. Rechts: Bei Luft-einblähung bessere Differenzierung der Meßsondenlage.

Meßsonden zu vermeiden. Auf eine Schlingenbildung der Kabel wurde verzichtet, weil neben der Gefahr eines mechanischen Ileus der Eingeweide auch die Möglichkeit bestand, daß sich das Kabel verknoten und nicht mehr durch die Bauchwand entfernen lassen könnte.

Die der Ruhedurchblutung zugeordnete Wärmescheinleitfähigkeit der gesunden Magenwand betrug im Mittel λ 13.31 (Tab. 2).

12.59	
12.57	
13.15	Mittelwert λ 13.31
14.02	
14.22	

Tab. 2: Wärmescheinleitfähigkeit
der subserösen Magenwand
in Ruhe

Der Totwert der Magenwand wurde nicht überprüft. Er beträgt laut DEMLING und Mitarb. λ 12.0.

Unter den in der Diskussion dargestellten Einschränkungen wird hierauf zur annäherungsweise prozentualen Interpretation der Durchblutungswerte Bezug genommen.

Bei intravenöser Injektion von 20 μ Adrenalin nahm die Magenwanddurchblutung in jedem Versuch ab. Im Mittel betrug die Verminderung des λ -Wertes 0.18 (Tab. 3).

12.59	12.64	
12.57	12.34	
13.15	12.96	λ 0.18
14.02	13.80	
14.22	14.02	
13.31	13.13	Mittelwert

Tab. 3: λ -Werte der subserösen Magenwand-
durchblutung und ihre Änderung nach
20 γ Adrenalin i.v.

b) Lebergewebe

Die Wärmeleitzahl der nicht durchbluteten menschlichen Leber beträgt λ 11.3 (11). Messungen der Durchblutungsgrößen in der Tierleber und an der menschlichen Leber sind auf percutanem Weg mittels Leberpunktion mehrfach vorgenommen worden (35,71). Die im Folgenden vorgelegte Methodik weicht jedoch insofern von diesen Untersuchungen ab, als auf operativem Weg andere Sondentypen in die Leber implantiert wurden.

Die Sonden wurden je nach operativem Zugangsweg in den rechten oder linken Leberlappen eingelegt. Diese Seiteninkonstanz durfte geduldet werden, da Unterschiede in der Durchblutung zwischen rechtem und linken Leberlappen in dieser Hinsicht nicht vorhanden sind (20). Die Sonden wurden 2 Querfinger unterhalb des vorderen Leberrandes nach ventral zu etwa 5 cm tief ins Gewebe eingelegt.

Größere Gefäße wurden nicht berührt. Es bestanden aber erhebliche technische Schwierigkeiten. Die Leberkapsel mußte vorsichtig zunächst mit einer Nadel perforiert werden, um eine Blutung zu vermeiden und Gewebe nicht zu zerstören. Nach Durchstechen des Führungsfadens durch das gesunde Lebergewebe ließ sich dann die Goldspitzen-Sonde vorsichtig stumpf in Lebergewebe vorwärts ziehen. Bei unvorsichtigem Manipulieren kam es leicht zum Durchstoßen der unteren Leberfläche mit der Sonde. Die Fixation im Gewebe erfolgte mit Catgutfäden in der Leberkapsel. Der Mittelwert aller Messungen betrug für die Ruhedurchblutung der Leber 16.17λ (Tab. 4).

17.13

17.20

16.07

16.23

16.47

16.67

16.60

Mittelwert λ 16.17

16.80

16.80

17.33

16.80

16.80

16.50

16.63

Tab. 4: Wärmeleitzahlen der normalen menschlichen Leber bei Ruhedurchblutung

16.80

16.83

16.83

15.77

15.87

14.17

14.22

13.74

13.64

Änderung der Leberdurchblutung vom Liegen zum Sitzen
und Sitzen zum Stehen:

In 3 Untersuchungen wurde die Durchblutungsänderung der Leber bei Lagewechsel geprüft. Bei jedem Lagewechsel trat eine Durchblutungsänderung ein. Vom Liegen zum Sitzen und vom Sitzen zum Stehen sank jeweils die Leberdurchblutung über einen Zeitraum von mehreren Minuten ab (Tab. 5, Abb. 6).

15.00	14.60	λ 0.32
14.26	14.02	
14.63	14.31	

Tab. 5: Änderung der λ -Werte
der gesunden Leber bei
Lagewechsel vom Liegen
zum Sitzen

Berücksichtigt man den von HENSEL angegebenen Totwert von 11.3 λ , so ergibt sich aus den experimentell gefundenen Werten ein Ruhewert von 13.33. Setzt man diesen gleich 100 %, dann kommt es durch das Aufsetzen zu einer Durchblutungsminderung von 10 %. Durch Aufstehen aus sitzender Position fällt die Durchblutung weiterhin um 5 % ab (Tab. 6).

14.05	13.89	λ 0.16
-------	-------	----------------

Tab. 6: Verminderung der Leberdurch-
blutung vom Sitzen zum Stehen

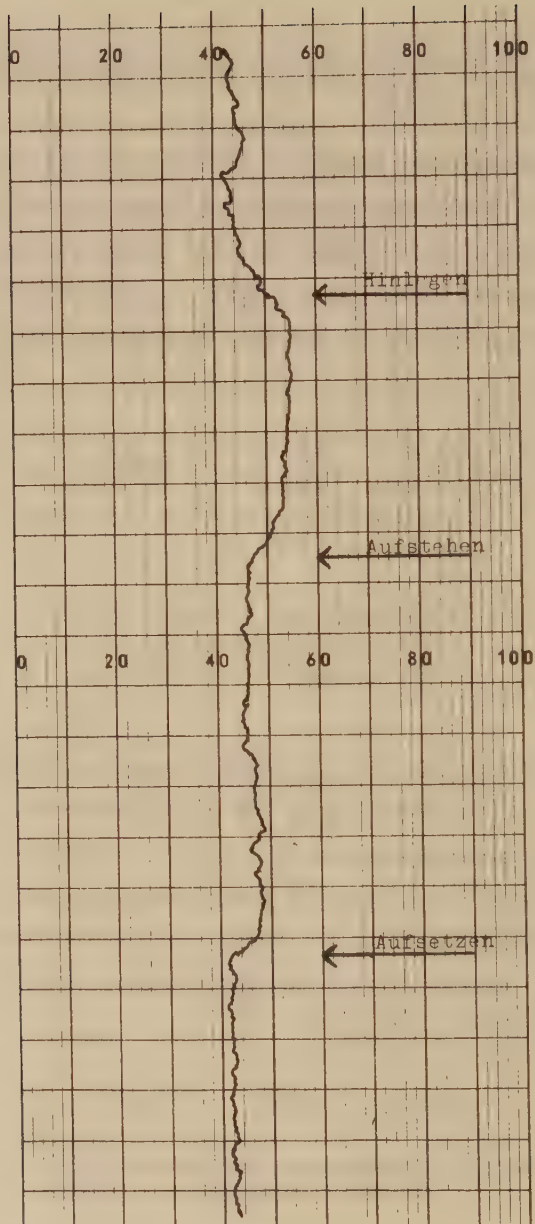


Abb. 6: Änderung der Leberdurchblutung
durch Lagewechsel

Vergleicht man die Durchblutungsänderung vom Liegen zum Stehen mit den bekannten Durchblutungsruhwerten der Leber, so ergibt sich eine Minderdurchblutung von fast 15 % (Tab. 7, Abb. 6).

14.15	13.80	λ 0.35
-------	-------	----------------

Tab. 7: Änderung der λ -Werte vom Sitzen zum Stehen

Diese Angaben stellen nur Näherungswerte dar, da sie davon ausgehen, daß die Durchblutungsänderungen den Änderungen der Temperaturdifferenz proportional sind. Dies ist aber tatsächlich nur innerhalb dieser Grenzen der Fall (33). Bei höheren Durchblutungen nimmt die Temperaturdifferenz um weniger ab als auf Grund der bei niedrigerer Durchblutung gefundenen Linearität zu erwarten wäre. Diese Abweichungen sind in den Untersuchungen nicht berücksichtigt.

Änderung der Durchblutung der gesunden Leber durch Adrenalin:

Bei Gabe von 20 γ Adrenalin i.v. wurde die Leberdurchblutung für eine durchschnittliche Zeit von 1 Minute im Mittel um 16 % vermindert (Tab. 8, Abb. 7).

16.80	15.87	λ 0.88
16.80	15.97	
16.80	15.92	

Tab. 8: Abnahme der Leberdurchblutung
auf 20 γ Adrenalin i.v.

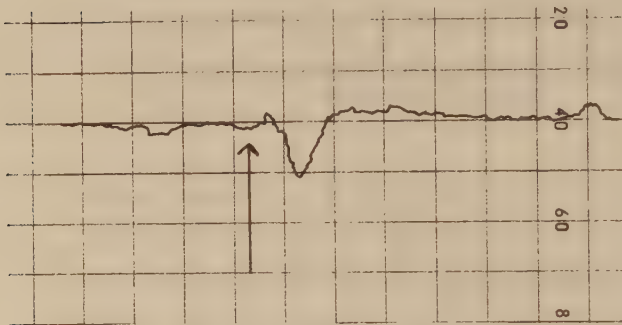


Abb. 7: Kurvenverlauf bei i.v. Gabe
von 20 γ Adrenalin

In 2 Fällen wurde ein arterieller Katheter in die Art. pancreaticoduodenalis eingeführt und bis zur Art. hepatica vorgeschoben. Abbildung 8 zeigt eine Röntgenkontrastmitteldarstellung der Versuchsanordnung. Die Applikation von 5 ccm 76 %igen Urografins konnte keine Prallfüllung der Gefäßstrecke bewirken. Die Strömungsgeschwindigkeit in der Art. hepatica war dazu zu hoch. Größere Kontrastmittelmengen schienen zum Zwecke der Dokumentation ohne strenge klinische Indikation und ohne Narkose nicht indiziert. Das Röntgenbild zeigt die einwandfreie Katheterlage jedoch an (Abb. 8).



Abb. 8: Arterieller Katheter in der
Art. pancreaticoduodenalis.
Füllung der Art. hepatica durch
Applikation von 76 %igem Urografin.

Es kam bei der intraarteriellen Gabe von 20 γ Adrenalin
zu einem schweren Schmerzanfall im rechten Oberbauch mit
Schweißausbruch, Übelkeitsgefühl und Schmerzreiz. Diese
Symptome schwanden mit dem Wiederanstieg der Leberdurch-
blutung nach 15 Minuten (Abb. 9).

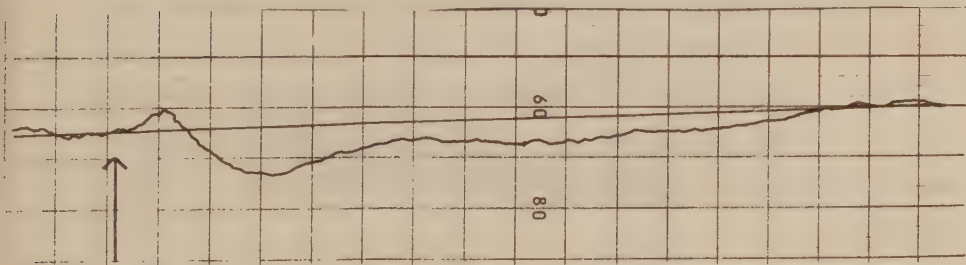


Abb. 9: Intraarterielle Applikation von
20 γ Adrenalin in die Art. hepatica

Die Durchblutungsminde-
rung in der gesunden Leber auf die
intraarterielle Adrenalin-Gabe von 20 γ war erheblich.
Rechnerisch ergab sich eine Minderdurchblutung von 23 %
(Tab. 9).

14.00	13.37	$\lambda - 0.63$
-------	-------	------------------

Tab. 9: Durchblutungsminde-
rung in der
gesunden Leber bei Gabe von
20 γ Adrenalin in die Art. hepa-
tica

Noradrenalin wurde in 4 Untersuchungen i.v. gegeben und
die Reaktion in der gesunden Leber gemessen (Tab. 10). Es
ergab sich eine Durchblutungsminde-
rung von im Mittel
7,4 %. Der Kurvenverlauf bringt keine wesentlichen Ge-
sichtspunkte im Vergleich zu Adrenalin. Es handelte sich
stets um kurzfristige Veränderungen (Abb. 10).

16.07	15.87	
16.23	15.90	$\lambda - 0.38$
16.67	16.13	
16.80	16.33	
16.44	16.06	

Tab. 10: Noradrenalin 20 γ i.v. Wirkung
auf die Durchblutung der ge-
sunden Leber

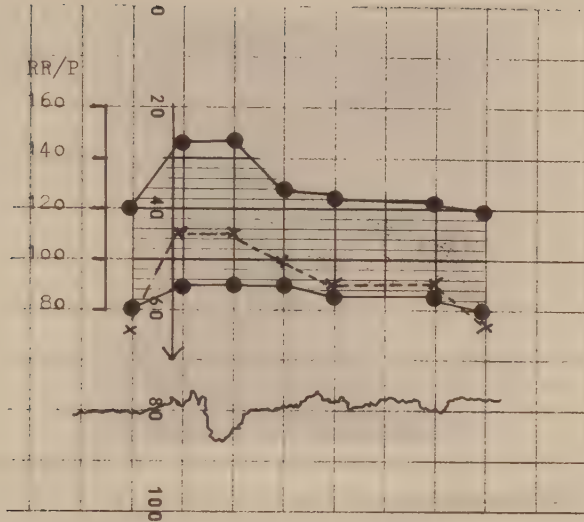


Abb. 10: Kurvenverlauf der Durchblutung der gesunden Leber bei Gabe von 20 μ Noradrenalin i.v.

In einem Fall konnte bei dem Anlegen eines Anus praeter infolge Dickdarmkrebs mit Lebermetastasen die Reaktion der Leberdurchblutung auf Injektion von Noradrenalin in das Einflußgebiet der Vena portae geprüft werden. Abbildung 11 zeigt die Kontrastmitteldarstellung des Porta-Einstromgebietes von den Venen der Flexura sigmoidea aus und die Lage der Meßsonden in der Leber.

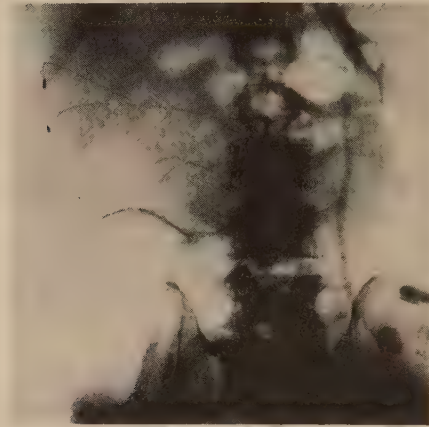


Abb. 11: Vena portae-Einstromgebiet von Vene am Anus praeter sigmoideus aus dargestellt. Meßsonden in der rechten Leber

Bei der Applikation von Noradrenalin zeigte sich bei intravenöser Gabe die zu erwartende Minderdurchblutung. Bei Injektion der gleichen Dosis in die zur Porta führende Anus praeter-Vene ergab sich ein wesentlich stärkerer Effekt auf die Minderung der Leberdurchblutung (Tab. 11, Abb. 12).

Vena cubitalis	17.13	16.90	$\lambda - 0.23$
Vena portae-Zufluß	17.20	16.67	$\lambda - 0.53$

Tab. 11: Änderung von λ bei Applikation von Noradrenalin in verschiedene venöse Abflüsse

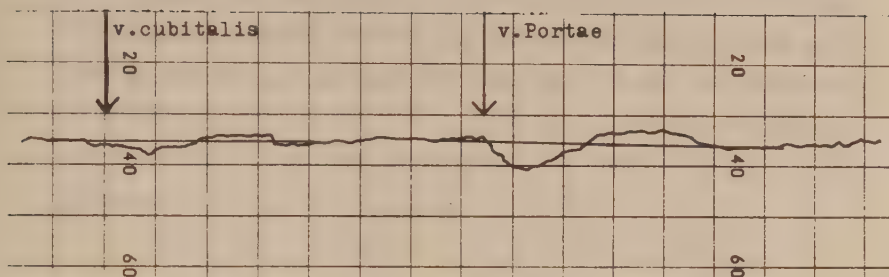


Abb. 12: Kurvenverlauf nach intravenöser und intraportaler Gabe von 10 % Noradrenalin

Zwei handelsübliche durchblutungsfördernde Mittel (Solvo-sal, Ronicol) zeigten in orientierenden Vorversuchen keine verwertbaren durchblutungsfördernden Einflüsse auf die Leber, obwohl die Patienten die bei der Anwendung solcher Medikamente bekannten Symptome, wie Hautrötung und Äußerung von Brennen und Prickeln in Hautpartien erkennen ließen. Eine Gabe von 10 % Adrenalin i.v. beim Abschluß der Untersuchungen führte sofort zur Minderung der Leberdurchblutung (Abb. 13).

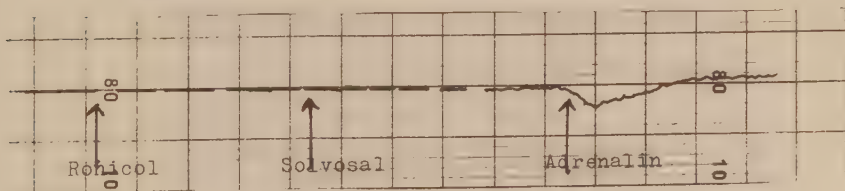


Abb. 13: Kein Einfluß auf die Durchblutungsänderung durch übliche durchblutungsfördernde Medikamente. Abfall der Leberdurchblutung auf Adrenalin 20 % i.v.

Anlässlich der Röntgenkontrastdarstellung der Art. hepatica wurde festgestellt, daß das 76 %ige Urografin einen kurzfristigen Anstieg der Durchblutung der Leber um 4 % erbrachte (Tab. 12).

15.77	15.90	λ 0.18
15.87	16.10	
15.82	16.00	

Tab. 12: Bei λ 0 von 11.3 Zunahme der Leberdurchblutung auf intraarterielle Urografingabe in die Art. hepatica 4 %.

Acetylcholin i.v. ließ einen leichten Anstieg der Leberdurchblutung als einziger der geprüften Stoffe erkennen. Die Durchblutungszunahme betrug im Mittel 8 % (Tab. 13).

16.50	17.03	λ + 0.43
16.50	17.03	
16.63	17.00	
16.80	17.10	
16.83	17.20	
16.83	17.33	
16.68	17.11	

Tab. 13: Acetylcholin-Wirkung auf die Durchblutung der gesunden Leber.

Hierbei sind die Hauptschwankungen der Veränderungen berücksichtigt. Nimmt man auch die Nachschwankungen in die Tabelle mit auf, so bleibt die Änderung der Qualität nach unverändert, in der Quantität vermindert sie sich auf ein λ von 0.27 (Tab. 14), das entspricht einer Durchblutungszunahme von 5 %.

16.50	17.03	$\lambda + 0.27$
16.43	16.00	
16.63	17.00	
16.80	17.10	
16.83	17.20	
16.83	17.33	
16.67	16.94	

Tab. 14: Durchblutungszunahme in der Leber auf Acetylcholin-Gabe ohne Berücksichtigung von Vor- und Nachschwankung

Der durch Acetylcholin erreichbare Effekt einer Mehrdurchblutung der gesunden Leber ist absolut flüchtig (Abb. 14).

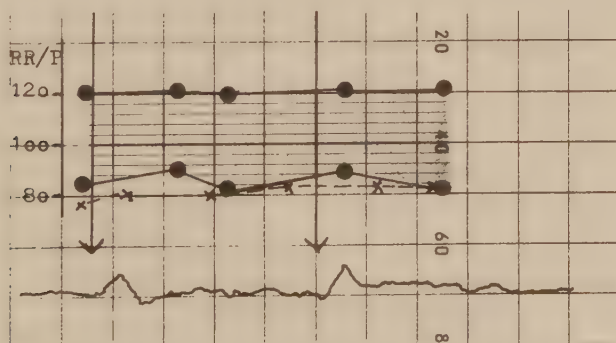


Abb. 14: Durchblutungsänderungen in der normalen Leber auf Acetylcholin-Gabe i.v.

Novocain 10 mg intraarteriell zeigte an der gesunden Leber eine leichte Durchblutungszunahme. Der Kurvenverlauf und die längere Nachschwankung zeigt eine effektive, wenn auch kurzfristige Mehrdurchblutung (Abb. 15). Rein rechnerisch hebt die negative, aber rasche Vorschwankung den Durchblutungsmehreffekt wieder auf (Tab. 15).

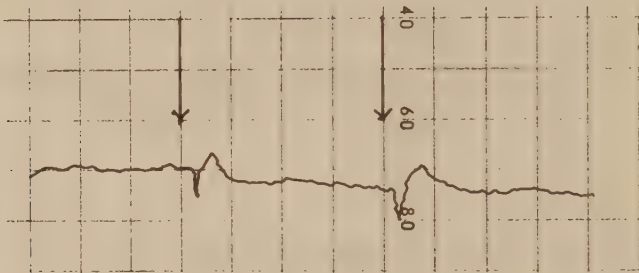


Abb. 15: Kurvenverlauf der Leberdurchblutung bei intraarterieller Applikation von Novocain

13.64	13.44	$\lambda - 0.27$
	13.78	
13.74	13.60	
	13.86	
13.59	13.42	

Tab. 15: Änderung der Leberdurchblutung auf Novocain intraarteriell

c) Narbencarcinom- und Granulationsgewebe

Untersuchungen über die Wärmescheinleitfähigkeit der Muskulatur sind in großer Zahl bekannt (31).

In vorliegender Arbeit wurde nur in einem Fall die Glutäalmuskulatur als Vergleichspunkt herangezogen. Bei einem Ruhedurchblutungswert von 12.8λ ergab sich auf Noradrenalin eine Erhöhung des λ -Wertes um 0.11. Das entsprach einer Mehrdurchblutung von 15 % (Tab. 16).

12.74	12.86	λ 0.11
12.86	12.96	
12.80	12.91	

Tab. 16: Mehrdurchblutung der Glutäalmuskulatur auf Noradrenalin 10 γ i.v.

Als Vergleichsgewebe zu Carcinomgewebe wurde die Reaktion von Knochenmark auf Pharmaca geprüft. In den Beckenkamm konnte unter Lokalanästhesie eine Muskelsonde eingeführt werden. Die Ruhedurchblutungswerte betrugen im Mittel 10.51λ . Eine Änderung im Sinne der Mehrdurchblutung trat unter der intravenösen Applikation von 20 γ Adrenalin mit einem λ von 0.22 ein (Tab. 17).

10.98	11.14	$\lambda + 0.22$
10.13	10.38	
10.42	10.66	
10.51	10.73	

Tab. 17: Ruhedurchblutung von Knochenmark (Beckenkamm) und ihre Änderung auf 20 γ Adrenalin i.v.

Unter Acetylcholin 0.003 trat eine geringe und kurze Zunahme der Knochenmarkdurchblutung ein (Tab. 18).

10.93	11.06	$\lambda + 0.13$
10.97	11.05	
10.36	10.50	
10.75	10.87	

Tab. 18: Änderung der Durchblutung im Knochenmark unter Acetylcholin 0.003 i.v.

Auf Gabe von Eupaverin 0.03 fand sich im Knochenmark eine leichte Verminderung der Durchblutung um λ 0.14 (Tab. 19).

11.02	10.88	$\lambda - 0.14$
-------	-------	------------------

Tab. 19: Minderung der Knochenmarkdurchblutung auf Eupaverin-Gabe

Granulationsgewebe wies die höchste Ruhedurchblutung mit 14.8 λ auf. Der Wert wurde in Narkose gemessen. Auf Gabe von 20 γ Noradrenalin kam es nur zu einer geringfügigen Durchblutungszunahme.

III. Veränderungen der Durchblutungsgröße von Carcinomen und Vergleich mit gesundem Gewebe

a) Magenwand

Für die Untersuchungen der Durchblutungsänderungen in gesunder Magenwand im Vergleich zu Carcinomgewebe des Magens wurde je ein Goldsondenpaar verwendet. Probeexcisionen zur histologischen Sicherung der Diagnose sind fern vom Meßort, meist aus Metastasen entnommen worden, um das Untersuchungsergebnis der Durchblutungsmessung nicht zu beeinflussen. In den tumorbefallenen Regionen ließen sich die Sonden im derben Tumorgewebe leicht verankern (Abb. 16). Die günstigste Tiefe für die Sondenlage im Tumor konnte nur durch Ertasten mit der Hand gewählt

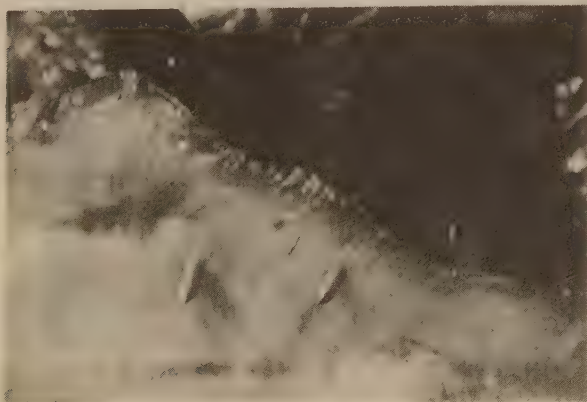


Abb. 16: Goldsonden-Lage in carcinomatösem
Magengewebe

werden. Die Einstellung der O-Lage ging rasch vonstatten. Der Gradient war in den meisten Fällen sehr klein. Die gesunde Magenwand wurde, wie unter II a beschrieben, mit Sonden versehen.

Die Abbildung 17 gibt einen Überblick über die Versuchsanordnung. Der von einem medianen Oberbauchschnitt aus dargestellte Magen zeigt ein Antrumcarcinom, das mit Meßsonden versehen ist. Im Corpusbereich nach der kleinen Kurvatur zu ist die Kontrollsonde im gesunden Magen untergebracht. Man kann die Zuführungskabel subserös noch durch die Schattenwirkung verfolgen.

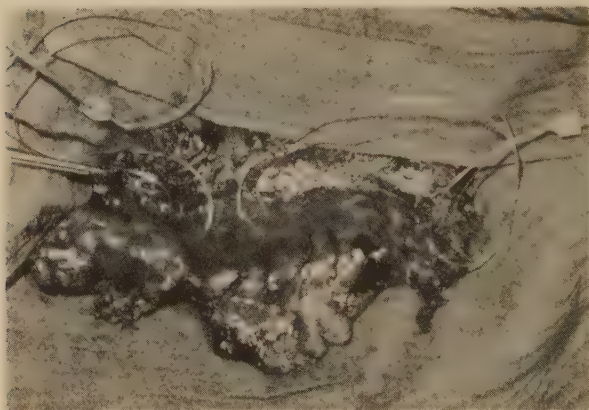


Abb. 17: Operationssitus mit Meßsonden
in einem Antrumcarcinom

Die Verankerung der Sonden im Magen ist aus Abbildung 18 a ersichtlich. Die Catgut-Fäden der Stärke Nr. 00 wurden im gesunden Magengewebe geknotet und dann über das Zuleitungskabel zurückgeschlungen, so daß auch bei peristaltischen Wellen die Sonden fest verankert waren (Abb. 18 a und b).

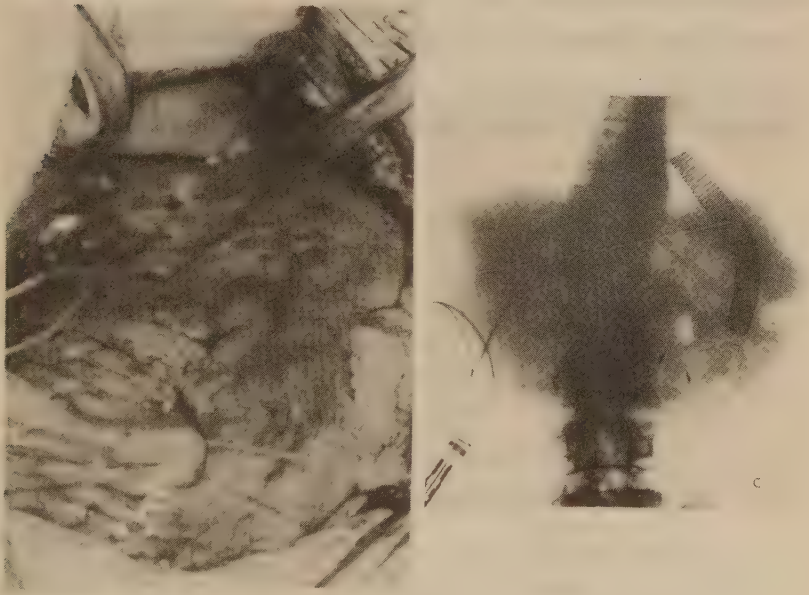


Abb. 18: a: Meßsonden in Cardiacarcinom und gesunder Magenwand mit Verankerungsfäden.
b: Röntgenkontrollen der Meßsonden bei einem Cardiacarcinom mit Stenose und innerer Schienung durch Heringtubus.

Der λ -Wert des nicht durchbluteten Carcinomgewebes im Magen betrug im Mittel 12.2 λ aus 5 Messungen.

Die Wärmescheinleitfähigkeit im Magencarcinom betrug im Mittel λ 13.4 (Tab. 20). Sie waren damit im Durchschnitt etwas größer als die Werte der normalen Magenwand, in der sie im Mittel 13.31 λ betrug. Nimmt man bei einem angenommenen Totwert von 12.0 die Durchblutung der normalen gesunden Magenwand als 100 % an, so ist die carcinomatöse Magenwand um 10 % stärker durchblutet.

13.67

13.63

13.60

15.50

13.26

13.52

13.52

13.49

13.91

12.39

12.38

12.35

12.34

13.63

13.60

Mittelwert λ 13.44

13.44

Tab. 20: Durchschnittliche Ruhedurchblutungsgröße von carcinomatöser Magenwand

Nach intravenöser Injektion von 20 γ Adrenalin beträgt die Wärmescheinleitfähigkeit im Magencarcinom im Mittel 13.24 λ (Tab. 21).

15.29

13.35

13.43

13.57

13.41

λ - 13.24

13.82

12.36

12.43

12.31

12.47

13.24

Tab. 21: Änderung der Wärmescheinleitfähigkeit im Magencarcinom auf Gabe von 20 γ Adrenalin

Der Vergleich zwischen Durchblutungsänderung im Magencarcinom und im gesunden Magen ergibt kaum einen Unterschied in den absoluten Werten. In beiden Fällen tritt im Mittel eine Minderung der Durchblutung ein (Tab. 22).

Magen gesund		Magen Ca	
13.31	13.13	13.44	13.24
- 0.18 λ		- 0.2 λ	

Tab. 22: Verminderung der Magenwanddurchblutung auf Gabe von 20 γ Noradrenalin

Rechnet man über den Totwert von 12.0 auf eine prozentuale Durchblutung um und nimmt die gesunde Magenwanddurchblutung als 100 % an, so ergibt sich, daß am gesunden Magen durch 20 γ Adrenalin eine Minderdurchblutung von 13.7 % eintritt. Die von vorneherein um 10 % höhere Durchblutung im Carcinomgewebe fällt auf eine Durchblutung von - 5 % gegenüber gesunder Magenwand ab.

Bei Noradrenalin 20 γ i.v. zeigte sich in 3 Untersuchungen im Krebsgewebe eine kräftige Verminderung der Durchblutung. Im Mittel kam es zu einer Verringerung um 0.51 λ (Tab. 23).

13.67	13.10	$\lambda - 0.51$
13.63	13.10	
13.60	13.17	
13.63	13.12	

Tab. 23: Verhalten der Durchblutungsgrößen
im Magencarcinom unter Noradrenalin
20 γ i.v.

In 2 Versuchen wurde die Wirkung von Acetylcholin auf carcinomatöse Magenwanddurchblutung untersucht. Es fand sich eine Durchblutungsminde- rung um 0.2 λ (Tab. 24).

13.86	13.60	$\lambda - 0.2$
13.90	13.77	
13.88	13.68	

Tab. 24: Änderung der λ -Werte unter Acetylcholin
0.003 i.v.

Zur Information über den zeitlichen Ablauf und die Kreislaufreaktion sind in Abbildung 19, 20, 21 und 22 die Durchblutungsänderungen in gesunder und carcinomatöser Magenwand dargestellt. Anhand dieser Kurvenaufzeichnungen ergibt sich, daß die Reaktionen in der gesunden Magenwand ziemlich einheitlich eine gleichmäßige langsame Abnahme der Durchblutung bis zum Maximum aufweisen. Dann geht die Durchblutungsminderung eher noch langsamer bis zur Norm wieder zurück. Anders verhält es sich im Carcinomgewebe. Hier treten rasche kurzdauernde Verschiebungen der Durchblutung auf. Positive und negative Schwankungen folgen hintereinander. Die Dauer der einzelnen Veränderungen ist uneinheitlicher und kürzer als im gesunden Magengewebe. In einem Fall wurde eine Vergleichsuntersuchung zwischen gesundem Lebergewebe und Carcinomgewebe im Magen intraoperativ in Narkose (Neuroleptanalgesie mit Engström-Dauerbeatmung. Alupent 1 ccm i.v., dann Adrenalin) vorgenommen. Hier findet sich eine Veränderung in der Tumordurchblutung insofern, als es zu einer deutlichen Mehrdurchblutung kommt (Abb. 23 und 24). Die bei den Narkoseuntersuchungen im Tumorgewebe gefundene Mehrdurchblutung ist ungewöhnlich. Leider war es nicht möglich, postoperative Vergleichsmessungen bei gleicher Sondenlage zu gewinnen, weil die weitere operative Exploration zur Abklärung der Operabilität ausgedehnte praeoperative Maßnahmen erforderte.

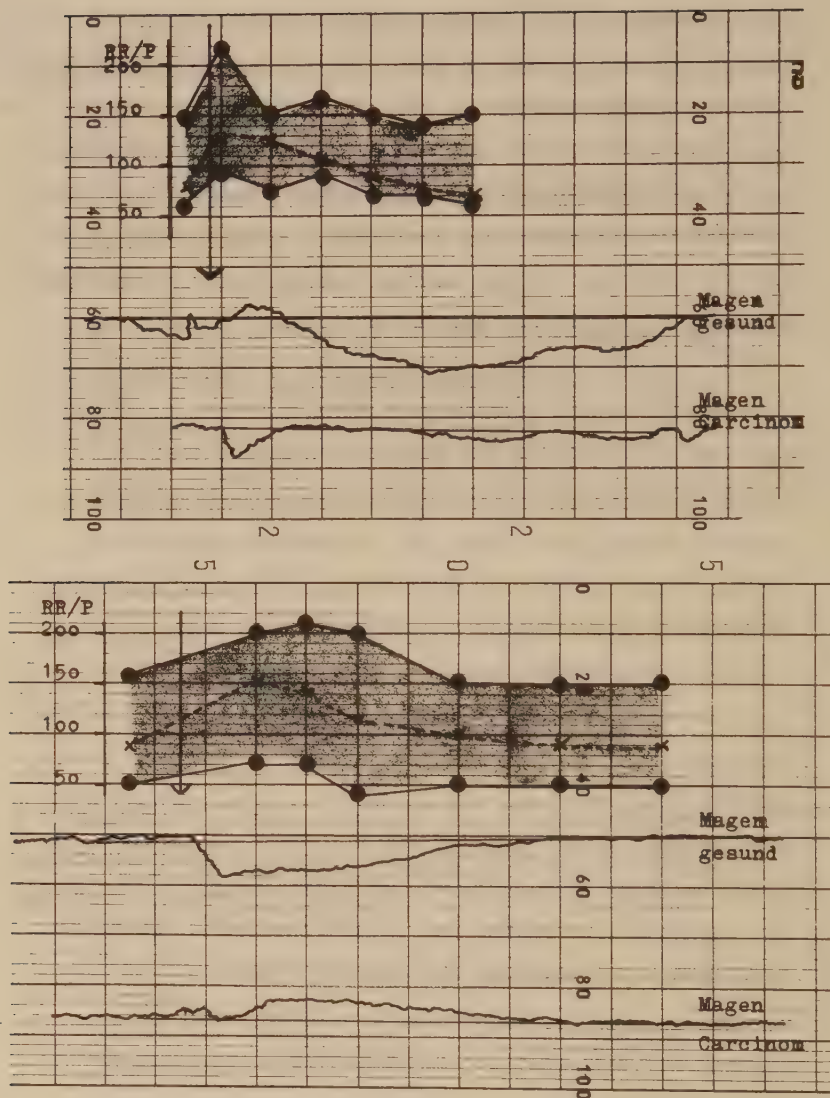


Abbildung 19 und 20

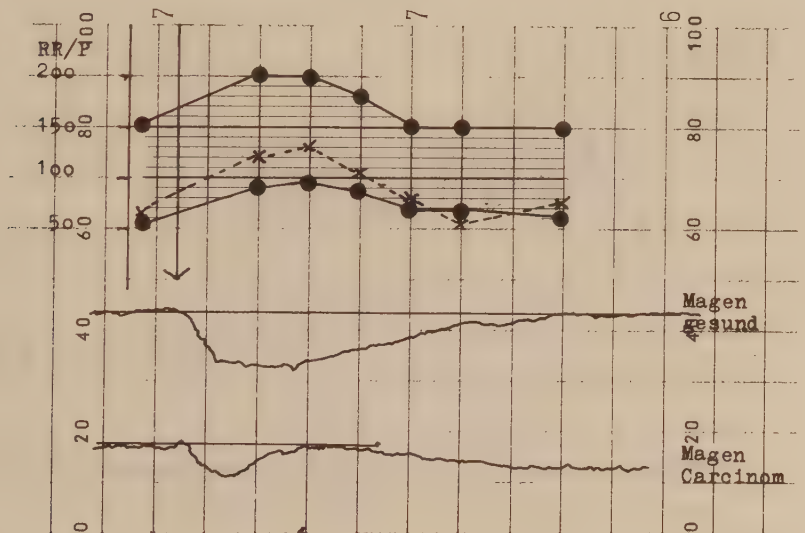
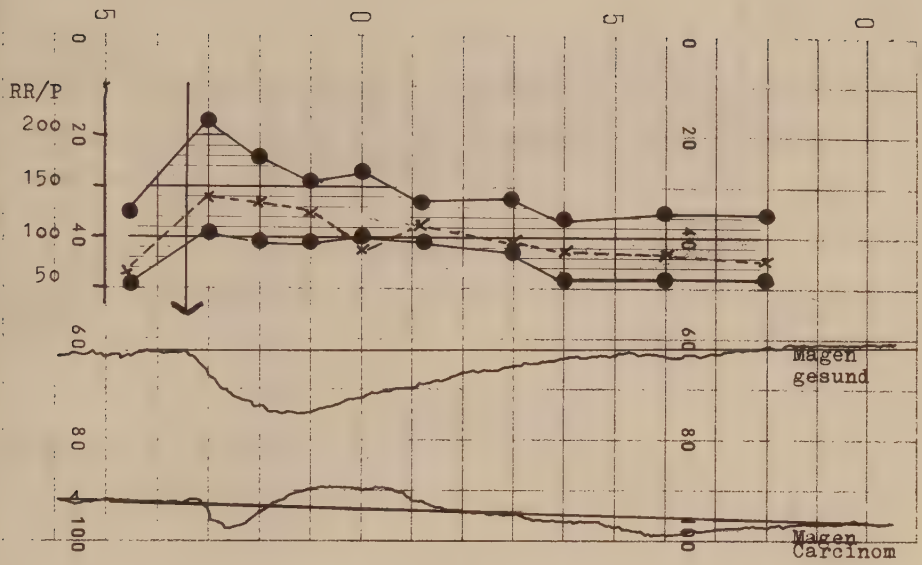


Abbildung 21 und 22

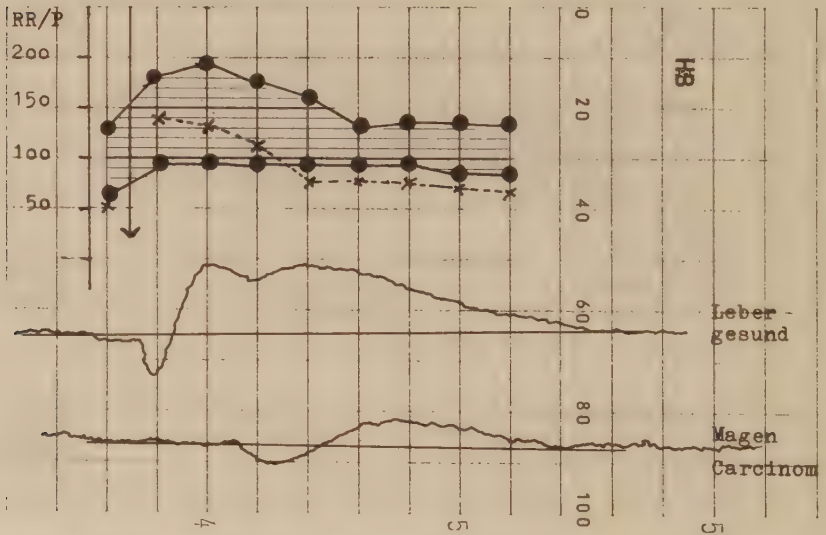
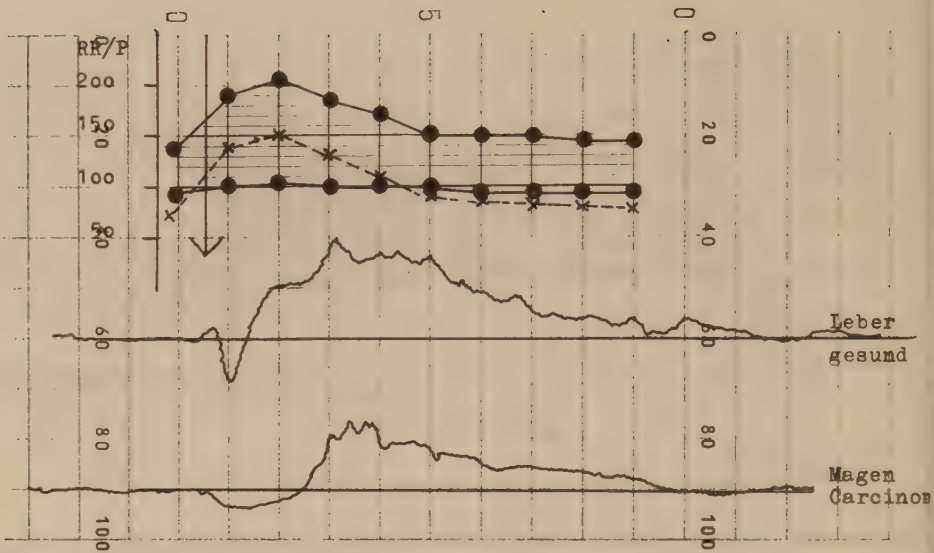


Abb. 23 und 24: Durchblutungsvergleich von Leber-
gewebe und Magencarcinomgewebe nach
Adrenalin-Injektion 20 i.v. in
Narkose (Neurolept, Dauerbeatmung mit
Engström)

b) Leber

Die Wärmescheinleitfähigkeit des normalen Lebergewebes betrug im Durchschnitt 16.17λ . Für die Lebermetastasen fand sich ein Mittelwert von 17.31λ (Tab. 25).

15.80	
15.83	
15.90	
22.00	
21.77	
22.00	Mittelwert λ 17.31
17.20	
14.90	
17.13	
17.13	
13.13	
14.90	
17.31	

Tab. 25: Durchschnittliche Ruhedurchblutung von Lebermetastasen

Ein Unterschied in den λ -Werten auf Grund verschiedener Meßpunkte in der Lebermetastase oder auf Grund des histologischen Resultats ließ sich nicht erkennen. Die Schwankungen lagen allerdings erheblich über den vergleichbaren Werten für normales Lebergewebe. Die Extremwerte um 22.0λ in den Metastasen wurden an einem Patienten gemessen, dessen "gesunder" Leberdurchblutungswert auch relativ hoch (17.0λ) lag.

Eine Abhängigkeit der Metastasendurchblutung in der Leber von der Körperlage, wie für die gesunde Leber bekannt und auch hier bestätigt, fand sich nicht. Die Metastasen änderten unter Lagewechsel ihren Wärmescheinleitwert nicht (Tab. 26, Abb. 25).

14.20	14.02	13.63	13.63
15.00	14.60	13.67	13.67
14.05	13.89	13.43	13.43
14.42	14.17	13.57	13.57
$\lambda - 0.25$		$\lambda +/- 0$	

Tab. 26: Lageveränderung des Körpers ist ohne Einfluß auf die Metastasendurchblutung



Abb. 25: Operationssitus mit Wärmeleitsonden, die im gesunden Lebergewebe (rechts) und in Lebermetastase (links) eingelegt sind

Die Änderung der Durchblutung von Leber und Lebermetastase unter Adrenalin 20 γ i.v. ergab beim Vergleich der Durchblutungsgrößen eine geringere Minderdurchblutung im carcinomatösen Gewebe als in normalem Leberparenchym (Tab. 27).

16.80	15.87	22.0	21.6
16.80	15.97		
16.80	15.92	22.0	21.6
$\lambda - 0.88$		$\lambda - 0.4$	

Tab. 27: Änderung der Durchblutungsgrößen in gesunder Leber und Lebermetastase

Diese trägere Reaktion des metastatischen Lebergewebes findet auch im Kurvenverlauf (Abb. 26) ihren Ausdruck.

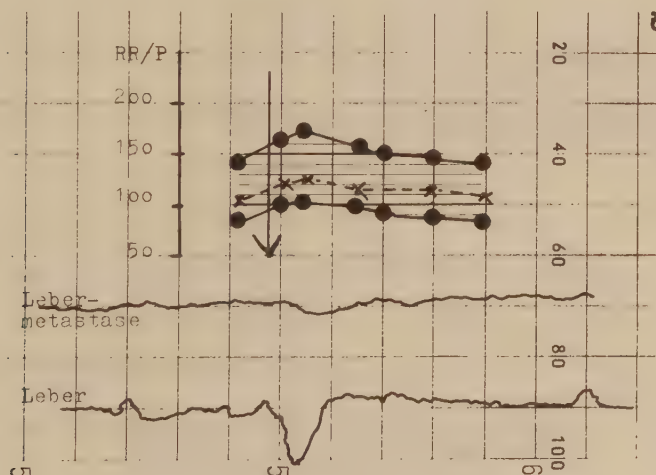


Abb. 26: Durchblutungsänderung in normalem Lebergewebe und Lebermetastase auf die Gabe von 20 γ Adrenalin

Bei der Applikation von Adrenalin 20 γ in die Art. hepatica nach dem auf S. 23 beschriebenen Vorgehen ergab sich eine deutliche Minderdurchblutung auch in carcinomatösem Gewebe (Tab. 28). Diese verlief jedoch wesentlich langsamer und langfristiger im krebsigen als im gesunden Leberabschnitt (Abb. 27).

14.00	13.37	14.90	14.47
λ 0.63		λ 0.43	

Tab. 28: Änderung der Durchblutungswerte in gesunder Leber und Lebermetastase bei intraarterieller Adrenalin-Applikation von 20 γ .

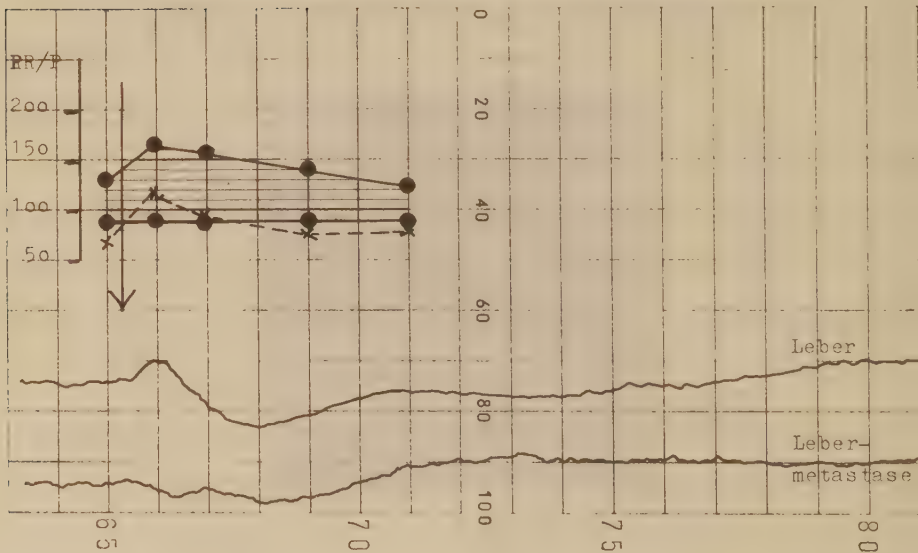


Abb. 27: Kurvenverlauf in Lebermetastase und gesunder Leber auf intraarterielle Gabe von 20 γ Adrenalin

Noradrenalin zeigte, ähnlich wie Adrenalin, eine Minderdurchblutung der Leber im Gesunden sowie in den Metastasen (Tab. 29). Ein typischer Kurvenverlauf spiegelt Zeitdauer und Art der Änderung wider. Die Effekte sind flüchtig. Die Reaktion der Metastasen ist langsamer als die des gesunden Gewebes (Abb. 28).

16.62	16.28	18.26	18.15
$\lambda 0.34$		$\lambda 0.11$	

Tab. 29: Durchblutungsänderung nach Gabe von 10 γ Noradrenalin in der gesunden und metastatischen Leber

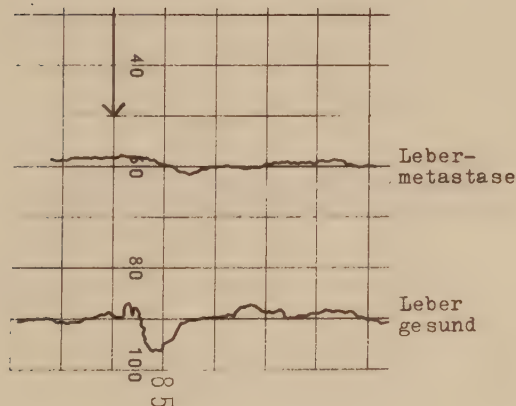


Abb. 28: Kurvenverlauf bei Noradrenalin-Gabe 10 γ i.v. auf gesunde Leber und Carcinomleberdurchblutung

Die Injektion von 76 %igem Urografin ergab im Vergleich gesunde Leber zu Metastase bei intraarterieller Applikation eine Minderung der Metastasendurchblutung bei leichter Zunahme der gesunden Leberdurchblutung (Tab. 30, Abb. 29).

15.77	15.90	17.13	17.30
15.87	16.10	17.13	16.67
15.82	16.00	17.13	16.98
$\lambda + 0.18$		$\lambda - 0.15$	

Tab. 30: 5 ccm 76 %iges Urografin i.a. Änderung der Leberdurchblutung

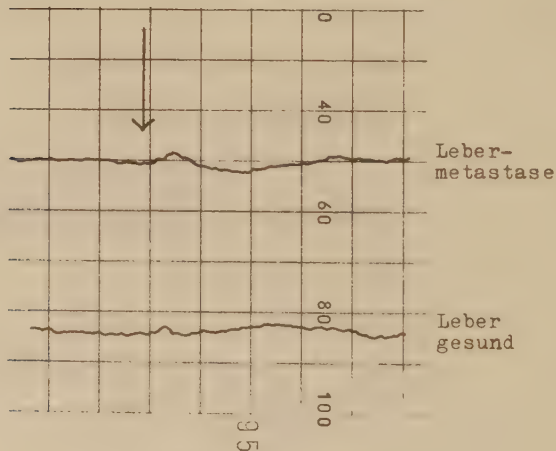


Abb. 29: Kurvenverlauf bei Gabe von 5 ccm 76 %iges Urografin. Änderung der Leberdurchblutung

Acetylcholin-Injektion 0.003 i.v. zeigte bei leichter Zunahme des Blutstromes im gesunden Lebergewebe im Carcinom eine Abnahme der Durchblutung (Tab. 31). Der nur kurzzeitige Anstieg der Durchblutung in den gesunden Leberabschnitten wurde verstärkt bei intraarterieller Anwendung. In diesem Fall war die Durchblutungszunahme von einer Phase der Minderdurchblutung gefolgt (Abb. 30).

16.50	17.03	17.20	16.73
16.43	16.00	17.20	16.67
16.63	17.00	17.20	17.00
16.80	17.10	14.90	14.60
16.83	17.20	14.90	15.07
16.83	17.33		
16.67	16.94	16.28	16.01
$\lambda + 0.27$		$\lambda - 0.27$	

Tab. 31: Änderung der Durchblutungsverhältnisse in gesunder Leber (links) und Lebermetastase (rechts) unter Acetylcholin-Injektion 0.003 i.v.

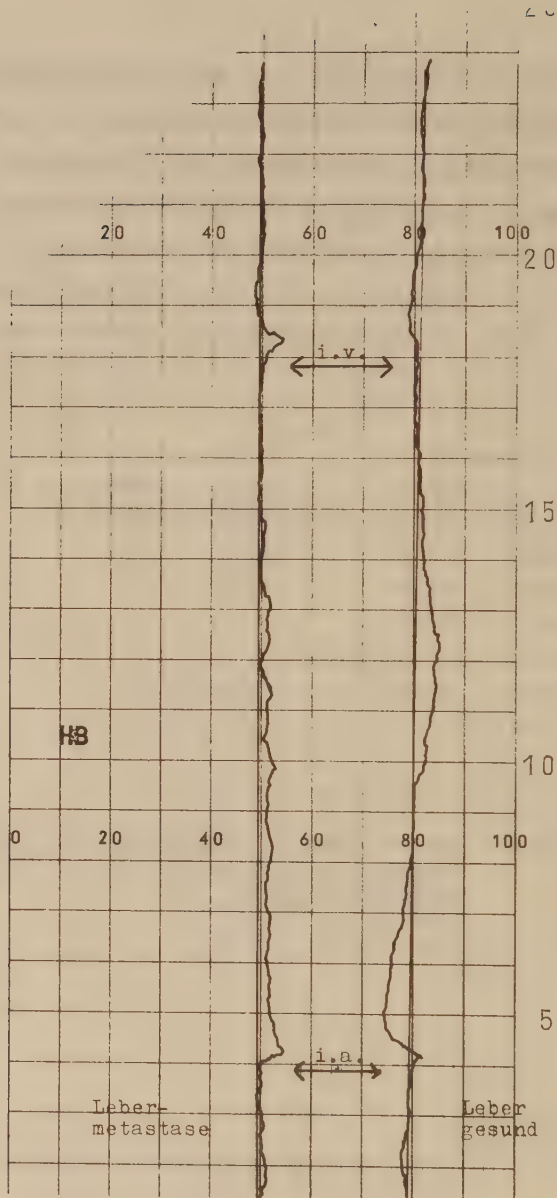


Abb. 30: Wirkung von Acetylcholin auf normales Lebergewebe und Lebermetastase bei intravenöser und intraarterieller Gabe

Die durch Novocain-Gabe in gesunder Leber ausgelöste Mehrdurchblutung ließ sich im Metastasengebiet nur in geringem Maße finden. Der Kurvenverlauf ist in Abbildung 31 dargestellt.

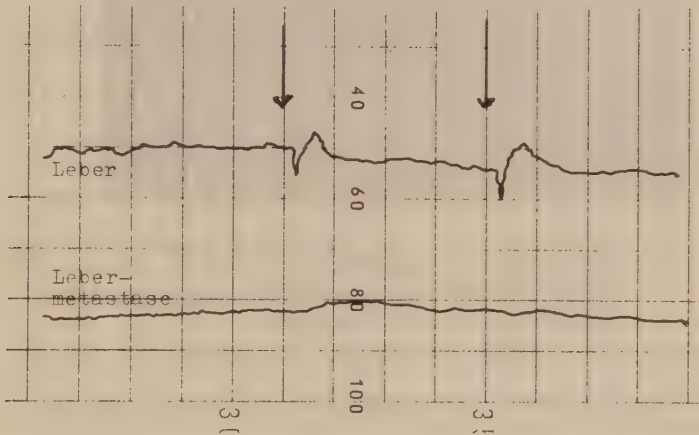


Abb. 31: Durchblutung der Leber und Lebermetastase nach intraarterieller Gabe von Novocain

c.) Periphere Tumoren

An Tumoren in der Körperperipherie konnten ein Patient mit Adenocarcinom im Narbengewebe über dem Kreuzbein (Abb. 32) und ein Kranker mit Knochenmetastasen eines Hypernephroms untersucht werden.

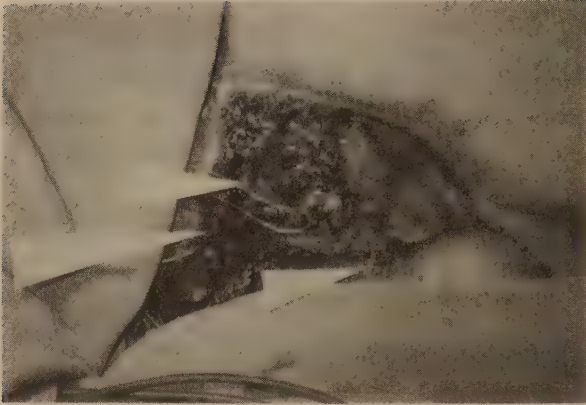


Abb. 32: Adenocarcinom (Narbenkarzinom) im Kreuzbeinbereich bloßliegend. Goldspitzen-Sonden im Tumorgewebe und Granulationsgewebe eingelegt.

Knochenmark und Narbentumor verhielten sich auf Adrenalin 20 γ gegensinnig in der Reaktion der Durchblutung. Am Knochenmark kam es zu einer Durchblutungszunahme, während im Tumorgewebe eine Minderdurchblutung auftrat (Tab. 32, Abb. 33).

10.98	11.14	16.27	15.44
10.42	10.66	14.27	12.73
10.13	10.38	14.27	13.33
10.51	10.73	14.94	13.83
$\lambda + 0.22$		$\lambda - 1.1$	

Tab. 32: Durchblutungsänderung in Knochenmark und Narbentumor auf Adrenalin 20 γ i.v.

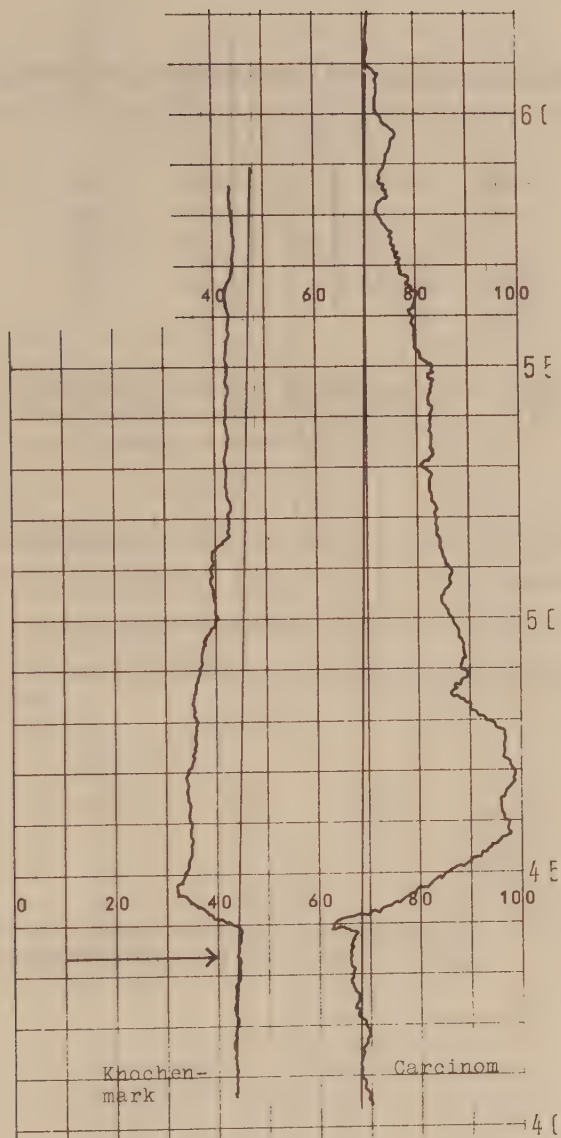


Abb. 33: Verhalten von Tumordurchblutung
und Knochenmarkdurchblutung auf
20 γ Adrenalin i.v.

Muskeldurchblutung und Narbentumordurchblutung verliefen auf Noradrenalin-Gabe gegensinnig (Tab. 33, Abb. 34).

12.74	12.86	16.64	15.69
12.86	12.96	16.63	15.98
12.80	12.91	16.63	15.83
$\lambda + 0.11$		$\lambda - 0.8$	

Tab. 33: Noradrenalin 10 γ i.v. Verhalten von Muskeldurchblutung und Narbentumordurchblutung.

Eupaverin intravenös 0.03 mg ergab im Knochenmark eine Minderdurchblutung um 0.14 λ , im Carcinom von 0.6 λ . Das Carcinom reagierte im Kurvenverlauf zeitlich später und stärker mit Rückgang der Durchblutung (Tab. 34, Abb. 35).

11.02	10.88	16.30	15.70
$\lambda - 0.14$		$\lambda - 0.6$	

Tab. 34: Eupaverin 0.03 mg i.v. Reaktion von Knochenmark und Plattenepithelcarcinom

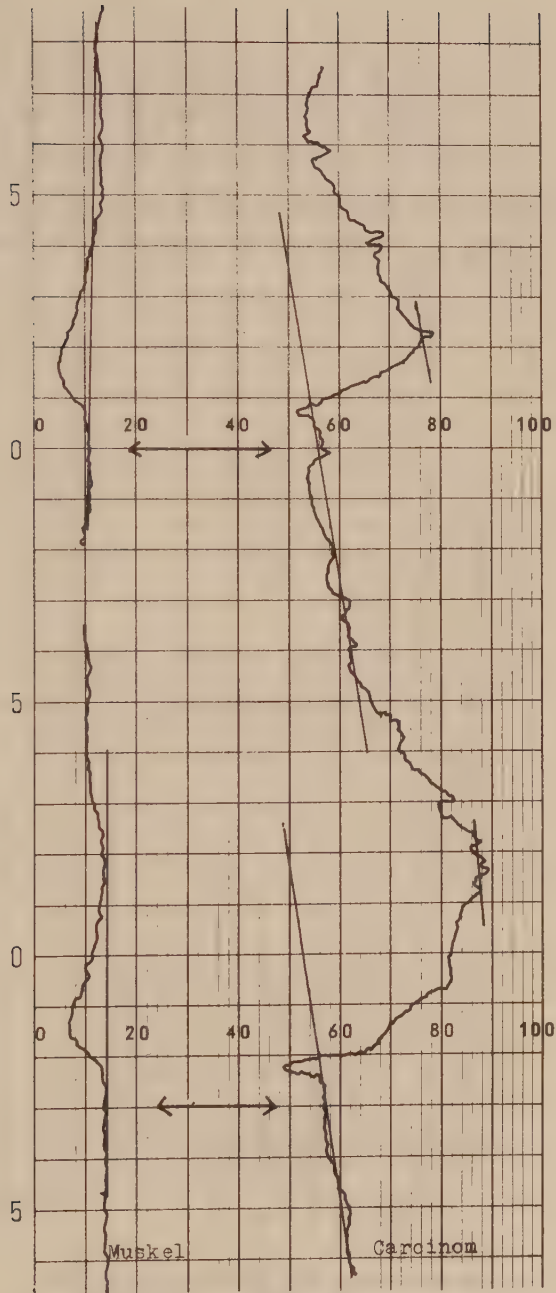


Abb. 34: Auf Noradrenalin-Gabe 10 $\checkmark$ i.v. steigt die Muskeldurchblutung an. Die Tumordurchblutung fällt ab

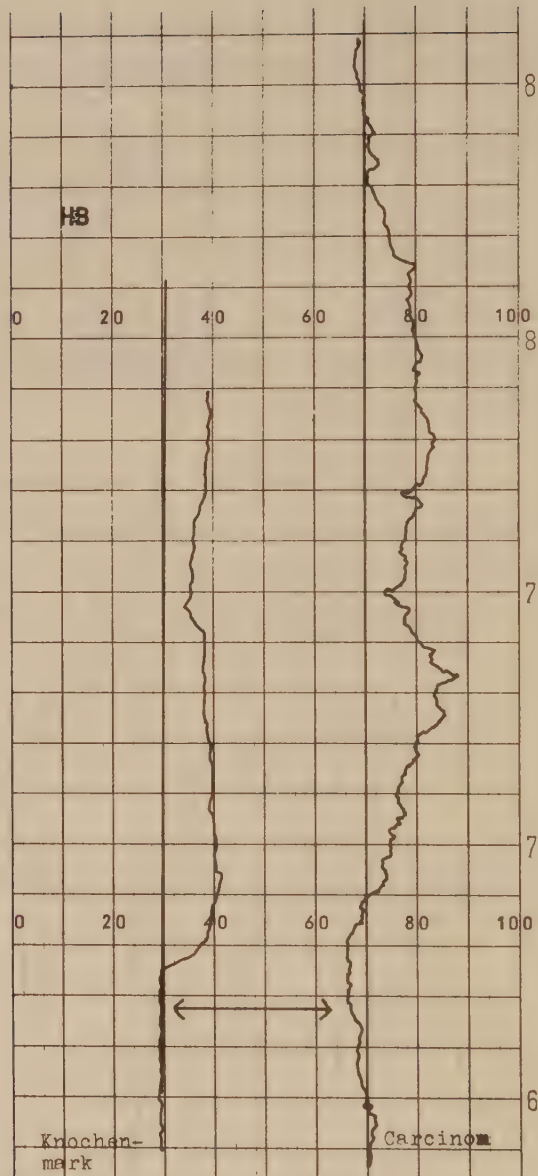


Abb. 35: Verminderung der Durchblutung von Knochenmark und Plattenepithel-Ca nach Eupaverin 0.03 i.v.

Acetylcholin zeigt im Knochenmark und im Tumor eine Abnahme, wenn man von den rechnerischen Größen ausgeht (Tab. 35). Zeichnerisch stellt sich im Kurvenverlauf eine rasche initiale Durchblutungsabnahme im Tumor dar, die von einer etwas längeren Mehrdurchblutung gefolgt ist (Abb. 36).

10.36	10.25	14.57	14.13
10.36	10.50	16.27	16.05
10.93	11.06	16.27	16.42
10.97	11.05	16.34	16.04
10.97	10.93	16.34	16.44
10.72	10.56	15.96	15.82
$\lambda - 0.16$		$\lambda - 0.14$	

Tab. 35: Veränderung der Durchblutung im Knochenmark und Plattenepithelcarcinom auf Acetylcholin-Gabe 0.03 i.v.

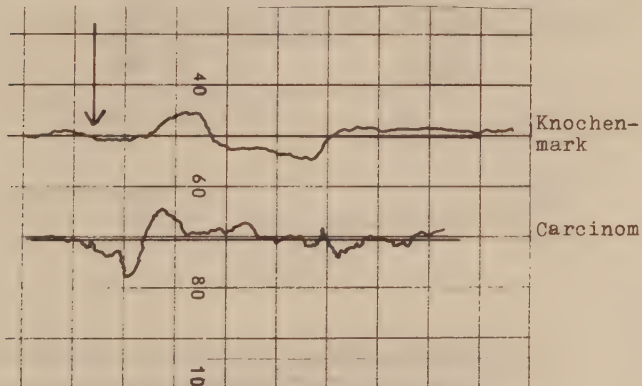


Abb. 36: Durchblutungsänderung im Knochenmark und Plattenepithelcarcinom nach Acetylcholin-Gabe i.v.

Vor der Exstirpation des Rezidivtumors über dem Kreuzbein konnte in Narkose eine Untersuchung der Durchblutungsänderung im Narbencarcinom und im Granulationsgewebe vorgenommen werden. Im Granulationsgewebe ließ sich keine günstige Meßlage gewinnen. Der gewonnene Ausschlag war auf Noradrenalin-Gabe nur gering. Die Tumordurchblutung stieg jedoch überraschend an, anstatt, wie im Wachzustand, abzufallen (Abb. 37, Tab. 36).

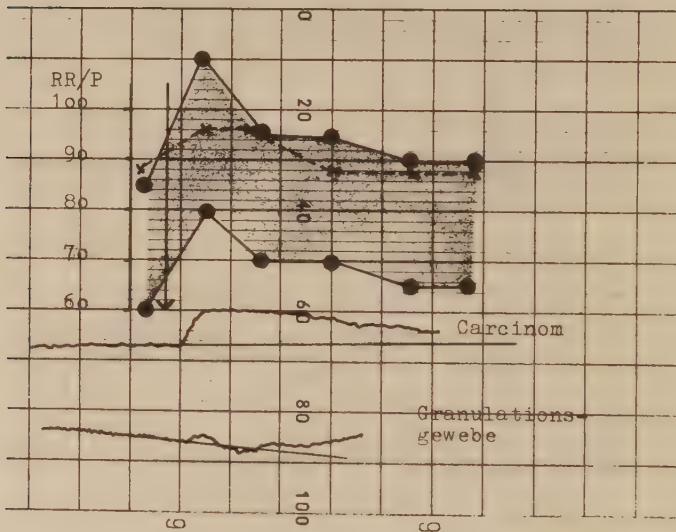


Abb. 37: Kurvenverlauf von Granulationsgewebe und Plattenepithelcarcinom auf Noradrenalin 10 μ g i.v.

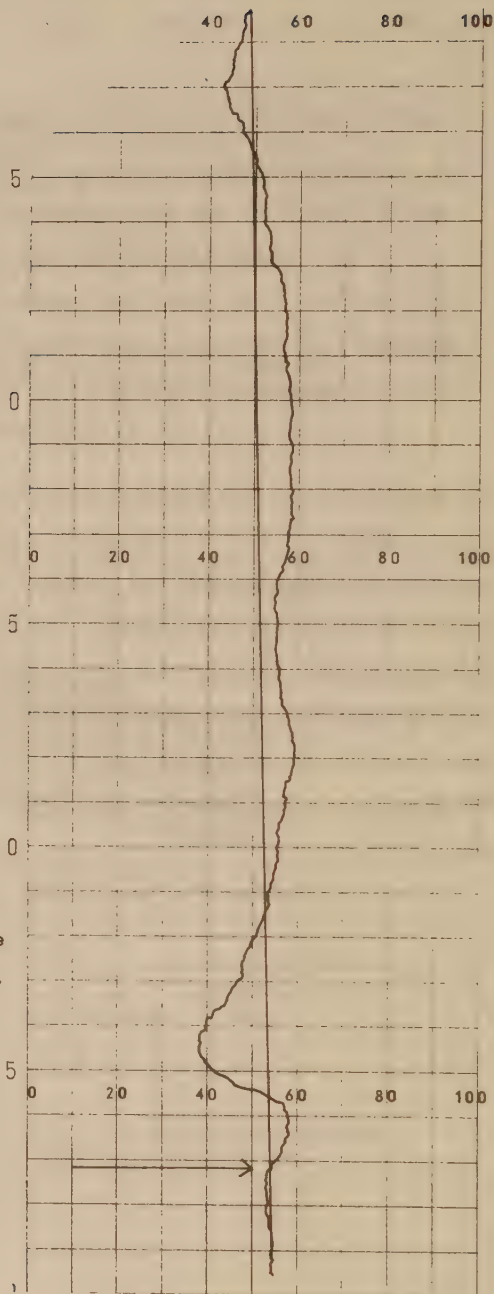
14.80	14.90	15.16	15.70
		15.10	15.47
$\lambda + 0.1$		15.08	15.58
		$\lambda + 0.5$	

Tab. 36: Reaktion von Granulationsgewebe und Plattenepithelcarcinom auf Noradrenalin 10 γ i.v.

Die Veränderungen der Wärmeleitfähigkeit konnten in einem anderen Fall an der Knochenmetastase eines Hypernephroms gemessen werden. Im gesunden Vergleichsgewebe ließ sich wegen der Unruhe des Patienten kein guter Vergleichsmeßpunkt finden. Die Kurve der Veränderung im Tumor zeigte bei einem primären Durchblutungsabfall nach Gabe von 10 γ Noradrenalin einen kurzfristigen Anstieg, der dann in einen langdauernden Durchblutungsabfall überging (Abb. 38 a und b).



Abb. 38 a und b:
Durchblutungsänderung
in der Knochenmetastase
eines Hypernephroms
nach Adrenalin 10γ i.v.



C. BESPRECHUNG DER ERGEBNISSE

Die experimentell und klinisch bewährte Messung der Wärmescheinleitfähigkeit wurde zur vergleichenden Prüfung von Durchblutungsänderungen in gesundem und krebsbefallenem Gewebe des Menschen in situ und in vivo erstmalig angewendet.

In den Untersuchungen sind sowohl primäre Tumoren als auch Metastasen geprüft worden. Die Malignomgewebe waren nicht von streng einheitlichem histologischen Aufbau. In der Körperperipherie gelangten ein Plattenepithelcarcinom der Haut in Form eines Rezidivtumors und eine Hypernephrom-Metastase im Knochen zur Untersuchung. Am Magen und Dickdarm handelte es sich meist um Adenocarcinome. Die Untersuchungen an den Metastasen betrafen die gleichen histologischen Formationen. Diesen verschiedenartigen histologischen Typen von Krebs braucht jedoch im Hinblick auf die Untersuchungsergebnisse keine ausschlaggebende Bedeutung zugemessen zu werden. Zwar hat nach LEWIS (51) jede Tumorart ihr eigenes besonders Gefäßbild. Dieses hängt aber in seiner Ausbildung von der Tumorumgebung, dem Wirtsorgan fast vollständig ab. Struktur und Verlauf der Tumorgefäße selbst sind nach den grundlegenden Arbeiten von THIERSCH für das maligne Wachstum einer Geschwulst an sich charakteristisch (1,39,47,49,50). In ausgedehnten Arbeiten (12,40,63) sind diese Kriterien niedergelegt:

Immer stellen sich diese Tumorgefäße histologisch als einschichtiges, äußerst brüchiges Endothelrohr dar. Differenzierungen in Arteriolen und Venolen, wie für gesunde Gefäße bekannt (57), sind in den Tumorgefäßen nicht nachgewiesen worden. (2,49). Dieses allen Tumoren gemeinsame primitive Gefäßnetz zeigt mikroskopisch wie angiographisch für alle Tumoren gleich geformte, charakteristische, korkenzieherartige Spiralgebilde (28). Sie sind als tumoreigene Strombahn eine adaptive Gefäßhypertrophische Reaktion. Carcinome unterschiedlichen histologischen Aufbaus dürfen deshalb in ihrem Gefäßverhalten verglichen werden. Tumoren besonders niedriger Differenzierung mit besonders niedriger Ausbildung des Gefäßtyps und umso höherer Vascularisation (50) wurden in die vorliegenden Untersuchungen nicht einbezogen.

Die Wärmeleitfähigkeit der menschlichen subserösen Magenwand war bisher nicht bekannt. Die einzigen Untersuchungen am Magen mit dieser Methode waren von DEMLING und Mitarb. mit Oberflächenmeßköpfen unter gastro-enterologischen Fragestellungen an der Schleimhautseite des Magens angestellt worden. Die dabei gefundene Ruhedurchblutung der Schleimhaut von $20 - 23 \lambda$ wurde in den vorliegenden Untersuchungen von der Serosaseite des Magens her mit einem Durchschnittswert von 13.31λ nicht erreicht. Diese Ruhe-

durchblutungswerte sind aber in den meisten Fällen in der Phase der postoperativen Ruhigstellung der Abdominalorgane bei Nahrungskarenz und in einer anderen Gewebsschicht, nämlich der subserösen Magenwand gewonnen worden. Im Stadium der reflektorischen Bewegung zeigt sich auch, daß der Wert ansteigt. So ergab der am 1. postoperativen Tag gemessene Ruhedurchblutungswert des Magens mit 12.6λ gegenüber dem am 5. postoperativen Tag gemessenen Wert von 14.2λ , dem spätesten Zeitpunkt einer Messung, zu dem der Patient bereits wieder essen durfte, einen deutlichen Unterschied. Der errechnete Durchschnittswert von 13.3λ soll deshalb unter Berücksichtigung dieser Verhältnisse als Ruhedurchblutungswert der Magenwand bei Darmruhe betrachtet werden. Auf die Prüfung eines von der Normalregulation abweichenden Durchblutungsverhaltens von Carcinomgewebe hat dieser Umstand keinen Einfluß, da die vergleichenden Messungen jeweils in der gleichen postoperativen Phase unter gleichen äußeren Umständen getätigt wurden. Ebenso wurde die Sondenlage, die mit entscheidend für den Ruhedurchblutungswert ist, bei jeder Untersuchung in gleicher Weise gewählt.

Durchblutungsänderungen in der Magenwand auf Pharmaca sind bisher nicht beschrieben. Jedoch fanden DEMLING und Mitarb. in ihren Messungen an der Schleimhaut des Magens ein uneinheitliches Verhalten auf Kohlensäurereiz und

Antihistaminica. Lediglich unter Histamin kam es in ihren Versuchen zu einer Vermehrung der Schleimhautdurchblutung ohne strenge Abhängigkeit von der Säurebildung. In der vorliegenden Arbeit ergab sich bei der intravenösen Verabreichung von Adrenalin, Noradrenalin und Acetylcholin keine Vergrößerung der Magenwanddurchblutung, sondern in jedem Fall eine Verminderung derselben. In Narkose und unter gleichzeitiger Alupent-Gabe trat auf Noradrenalin eine Mehrdurchblutung in einem Magencarcinom ein. Diese Reaktion entspricht einer ähnlichen Beobachtung von DEM-LING und Mitarb., die eine Durchblutungszunahme der Magenschleimhaut auf Alupent feststellten (21,23). Der blutdrucksenkende und damit auch durchblutungssenkende Effekt von Sympathicomimetica auf die Art. mesenterica, die wie andere Gefäßsysteme auch blutdruckunabhängig, jedoch dosisabhängig reagiert und in physiologischen Dosen meist eine diphasische Reaktion mit primärer Zunahme und sekundärer Abnahme zeigt, ist bekannt (52). Sie deckt sich bei direkter Blutdruckmessung im Tierversuch praktisch mit den in den vorliegenden Abbildungen dargestellten Kurvenverläufen in formaler Sicht. In den vorliegenden Untersuchungen wurde das Kreislaufverhalten anhand von Blutdruck und Puls mehrfach mit aufgezeichnet, weil dadurch eine Aussage möglich schien, ob das primitive Gefäßgeflecht der Tumoren nicht pharmakologisch, sondern nur druckpassiv an Durchblutungsänderungen teilnimmt. Dieses Verhalten scheint

zumindest teilweise vorzuliegen. Nach zunächst gleichsinniger Reaktion wie im gesunden Gewebe kam es noch während des erhöhten systolischen Blutdrucks zu einem rascheren Abklingen der Durchblutung im Tumorkreislauf und damit zu geringeren und weniger meßbaren Durchblutungsänderungen als im gesunden Gewebe.

Die in den eigenen Untersuchungen gewonnenen λ -Werte der normalen Leber konnten mit Ergebnissen anderer Untersucher verglichen werden. Es zeigte sich, daß die gemessenen Werte bei einer sehr geringen Fehlerbreite sich in die bekannten Größenordnungen der λ -Werte der Leber einordnen. Es scheint, daß hier die ruhige Sondenlage, die durch die intraoperative Verankerung erreicht werden konnte, und die punktförmige Heizung der Goldspitzen-Sonden für den Untersuchungsgang besonders günstig waren. Den von GRAF, GOLENHOFEN und HENSEL (35) angegebenen Durchströmungsverhältnissen an Leichenlebern kann nur bedingt zugestimmt werden, weil in diesen Untersuchungen auf die Kanülierung und Durchströmung der Art. hepatica mit einem geeigneten Druck verzichtet wurde. Sie stellen deshalb für theoretische Überlegungen Vergleichswerte dar, scheinen für die Klinik jedoch nicht akzeptabel. Die eigenen Untersuchungen bestätigen die früher von DEMLING (20) angegebenen Durchblutungsminde-rungen von 10 bzw. 15 % bei Übergang von Liegen zum Sitzen und Stehen.

Die Adrenalin-Gabe von 20 γ i.v. führte zu einem diphasischen Kurvenverlauf in der gesunden Leber, wie sie von GRAF, GOLENHOFEN, HENSEL, GRAYSON, JOHNSON (35,36,37) beschrieben ist. Dem ersten starken Abfall von kürzerer Dauer über 1 Minute folgte der Anstieg geringeren Ausmaßes über 3 Minuten. Ein entsprechendes Bild ergaben die Kurvenverläufe unter Noradrenalin 10 γ i.v. Neue Gesichtspunkte traten bei der intraarteriellen Gabe von Adrenalin in die Art. hepatica zutage. Hierbei änderte sich der Kurvenablauf im Gesunden erheblich. Die postoperative Nachschwankung fiel vollkommen weg. Die Ausgleichsregulation scheint durch den vasokonstriktorischen Schock im Gefäßsystem nachhaltig. Die bis heute nicht geklärte Frage, ob die mit Lebersonden gewonnenen Werte mehr durch den portalen Blutfluß oder den arteriellen Strom des Blutes bedingt sind, könnten durch diese Beobachtung eine Bereicherung erfahren. Experimentelle Untersuchungen von GINSBERG (30), in denen ein Abfall des Leberblutstroms um 70 % nach Unterbindung der Art. coeliaca dargestellt ist, scheint nach chirurgischen Erfahrungen am Menschen beweisend zu sein. Der kräftige Durchblutungsabfall unter intraarterieller Adrenalin-Gabe ohne kompensatorische Nachschwankung könnte zeigen, daß in diesem Fall hauptsächlich der Hepatica-Kreislauf gemessen worden ist. Die Durchblutungskurve des metastatischen Gewebes reagiert hier gleichsinnig und deutet auf eine vorwiegend aus

arteriellem Bezirk stammende Blutversorgung.

Als einziges Pharmacon, das die Leberdurchblutung erhöht, hat sich das Acetylcholin bestätigt. Der rasche Abbau durch Cholinesterase bringt leider für die therapeutische Nutzenanwendung wenig Möglichkeiten. Dafür spricht auch die Reaktion der Leber auf Solvosal und Ronicol i.v. Es bestätigt sich dabei die bisher bekannte Überlegung, daß derartige Mittel an inneren Organen und tiefliegenden Geweben keine Mehrdurchblutung auslösen können. Die Zunahme der Leberdurchblutung auf Urografin findet ihre Erklärung in dem Gefäßwandreiz durch das Konzentrat. Ob dieser Effekt, der durch intraarterielle Applikation erzielt wurde, auch die Wirkung hochkonzentrierter intravenöser Glukose-Lösungen erklären kann, scheint fraglich (11).

Bei dem Vergleich der intravenösen und intraportalen Injektion von Noradrenalin fiel der Effekt zugunsten der portalen Gabe aus. Damit ist die Annahme eines vom Blutdruck unabhängigen Verhaltens bestätigt. Die Steigerung der Leberdurchblutung in Narkose, die einmal im Vergleich mit einem Magencarcinom gemessen wurde, läßt zwei Erklärungen zu. Einerseits ist eine Änderung der Innervation im Endstromgebiet unter Narkose in vielen physiologischen Experimenten nachgewiesen (59). Dies widerspricht zwar zunächst den tausendfachen Erfahrungen, die der Chirurg mit Narkose jeden Tag macht. Wenn man sich aber allein nur an

die vermehrte Blutungsbereitschaft des subcutanen Gefäßplexus erinnert, der uns täglich gegen Ende der Operation beim Erwachen des Patienten auffällt, ohne daß sich dementsprechende Blutdruckänderungen zeigen, so muß auch die Klinik den Ergebnissen der Physiologie zustimmen. Zum zweiten sind Erhöhung der Leberdurchblutung in Narkose (30) und unter Alupent-Medikation am Magen (21) von anderen Untersuchern an gesunden Geweben beobachtet worden.

Von diesen normalen Reaktionen weicht das Metastasengewebe ab. Schon in der Ruhedurchblutung zeigt sich eine deutliche Erhöhung des Blutstroms. Die Durchblutungsregulation der Metastase ist träger, teilweise kaum meßbar. So ändert das Carcinomgewebe bei Lagewechsel seine Wärmeleitfähigkeit und somit seine Durchblutung nicht. Auf Adrenalin kommt in den Metastasen ebenfalls wie im Gesunden eine Minderdurchblutung zustande. Sie ist aber geringer als im Normalgewebe. Auch Urografin ergibt in der Metastase im Gegensatz zur gesunden Leber eine negative Reaktion. Nur auf Acetylcholin zeigt metastatisches Gewebe ein gegenseitiges Verhalten zum gesunden.

Die Möglichkeit, an bloßliegenden Tumoren pharmakologische Durchblutungsmessungen, wie im beschriebenen Fall, anstellen zu können, ist selten. Vergleichsuntersuchungen an ähnlichen Fällen sind nicht beschrieben. In den Meßergebnissen zeigte sich eine abweichende Reaktion dieses Oberflächentumors. Seine Durchblutung nahm unter Adrenalin

und Noradrenalin stark ab. Im Gegensatz dazu war durch Adrenalin und Noradrenalin in dem zum Vergleich gemessenen Knochenmark eine Durchblutungserhöhung auslösbar. In dem vergleichend gemessenen tiefen Gesäßmuskel fand sich eine für Muskulatur übliche Reaktion auf Adrenalin (33), nämlich eine initiale Durchblutungsminderung mit anschließender leichter Mehrdurchblutung. Unter Acetylcholin trat im Plattenepithelcarcinom nach anfänglichem Durchblutungsabfall eine milde Mehrdurchblutung ein, während sich die Muskeldurchblutung gegensinnig verhielt. An diesem peripheren Tumor zeigte sich bei der Untersuchung in Narkose vor der Tumorexstirpation auch auf Noradrenalin ein vom Wachzustand abweichendes Verhalten der Durchblutung. Die Tumordurchblutung nahm in Narkose auf Noradrenalin zu. Diese Änderung kann sowohl durch die Atropin-Medikation als auch durch die Narkosemittel selbst (Fluothan) ausgelöst sein. Im Tierexperiment sind ähnliche Veränderungen allein durch Atropin-Vorbereitung (34) erzielt worden.

Damit hat sich am menschlichen Krebsgewebe in vivo und in situ unter vergleichender Messung an gesunden Geweben erstmals eine erhöhte Blutkonvektion innerhalb des Tumorgewebes nachweisen lassen. Sie bestätigen an menschlichen Organkrebsen eine Annäherung an BIERMANN (9), der mittels Temperaturmessung und Sauerstoffspannungsmessung eine vermehrte und raschere Blutströmung in peritumoralen Ge-

bieten gefunden hatte. Diese in vielen angiographischen (64), intravitalmikroskopischen (39,68) an menschlichen und tierischen Tumoren (16,26,45,58) untersuchte Kapillarbildung mit erhöhter Durchblutung ist nach den vorliegenden Untersuchungen durch Pharmaca wenig beeinflussbar. Dies zeigte sich in der unterschiedlichen Reaktion in dem gesunden und kranken Gewebe auf pharmakologische Reize mit Adrenalin, Noradrenalin, Acetylcholin, hypertonen Lösungen, wie Urografin, und handelsüblichen durchblutungsfördernden Medikamenten. Dieses Verhalten findet seine Erklärung in der Primitivität des Tumorgefäßnetzes, das aus dünnen Endothelrohren ohne kapilläre und präkapilläre Sphinkterkonstruktionen aufgebaut ist und regulatorische Einrichtungen im Sinne von Sphinkter und Innervation vermissen läßt (59,60). Unterstützt wird diese Beobachtung durch die erhöhte venöse Sauerstoffspannung, die BIERMANN (9) in den abfließenden Tumorvenen gefunden hat. Die geschilderten Veränderungen müssen aber getrennt werden von den bei fast allen Tumoren vorhandenen entzündlichen Veränderungen (41), die reaktiv das krebssige Gewebe umgeben, aber mit der Tumorstreuung keine Gefäßverbindung haben.

Der erhöhte Blutdurchlauf in Tumoren erfolgt nach allen bisherigen Erkenntnissen über Kurzschlußgefäße primitiver Bauart, die pharmakologisch nicht den normalen Endstrom-

bahnverhältnissen folgen. Sie ahmen den normalen Aufbau des Endstromgebietes nach, sind aber ohne Sphinktereinrichtungen gebaut. Ihr Verhalten in Narkose und bei extrakorporaler Zirkulation scheint unvorhersehbar. Es ist deshalb unwahrscheinlich, daß die bisher in extrakorporaler Zirkulation angewandten Cytostatika nicht nur wegen ihrer Indifferenz als Tumorwirkstoffe an sich, sondern auch wegen der fehlenden Ankunft am Wirkort wenig Nutzen bringen konnten. Zur Zeit scheint es noch günstiger, in geeigneten Fällen im Zustromgebiet von Tumoren zu katheterisieren und hohe Konzentrationen von Cytostatika an den Tumor zu bringen (5,53,62), der von den zwar reichlichen, aber zum Teil kurzgeschlossenen Kapillargebieten aus auf dem Wege der Diffusion besser erreicht zu werden scheint. Der cytostatische Wirkstoff sollte deshalb auch pharmakologisch stabil und langfristig wirken. Ein unter diesen Gesichtspunkten beobachteter und behandelter Krankheitsfall sei angeführt (Abb. 39, 40, 41).

Es handelte sich um ein exulceriertes anaplastisches entdifferenziertes Carcinom im rechten Schläfenbereich, das in einen zweimarkstückgroßen Bezirk in den Knochen eingebrochen war. Da die große Tumorausbreitung (Abb. 39) bei der 72-jährigen Kranken eine Radikaloperation nicht mehr zuließ, wurde versucht, durch regionale intraarterielle Langzeitbehandlung ein Cytostatikum in die Tumorregion einzubringen. Dazu wurde die Art. thyroidea cranialis operativ dargestellt, distal ligiert, proximal eröffnet und von

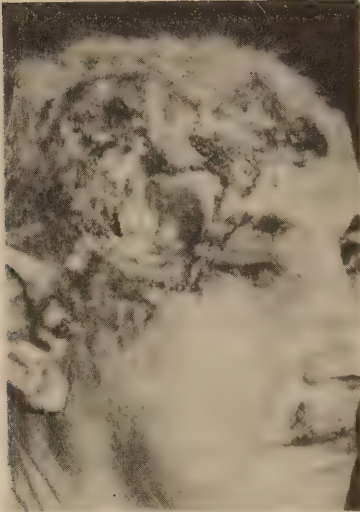


Abb.39-41: Behandlung eines großflächigen exulcerierten Carcinoms der rechten Schläfe mit intraarterieller cytostatischer Infusion. Abschließend Reverdin-Plastik.
Nähere klinische Angaben s. S.71.



dort aus ein Katheter in die Art. carotis externa eingelegt. Die topographisch richtige Lage ließ sich durch intraoperative Injektion von 5 ccm einer gesättigten Methylenblaulösung intraarteriell sichern (Abb. 40). Die postoperative Dauerinfusion mit Cytostatika (Cytosin-Arabinosid) über 9 Tage wurde von der Patientin gut toleriert. Das exulcerierte Tumorgebiet reinigte sich und zeigte frische Granulationen, so daß die Wundfläche anschließend mit einer Reverdin-Plastik gedeckt werden konnte. Lediglich der arrodierter Knochenbezirk blieb als Defekt bestehen (Abb. 41). Die Patientin verließ in wesentlich gebessertem Zustand die Klinik. Sie verstarb erst 2 Jahre später an einer allgemeinen Tumordissemination.

Nach den vorliegenden Untersuchungen führen therapeutisch notwendige Dosen von Adrenalin, Noradrenalin und hochkonzentrierten Lösungen, wie sie im Laufe einer Tumorbehandlung notwendig werden können, ebenso wenig wie die zur Narkose notwendigen Pharmaca zu einer vermehrten Durchblutung des Gefäßgebietes in malignen Tumoren. Diese Feststellung kann im Hinblick auf Tumorzellausschwemmung aus Tumoren (15) nützlich sein. Andererseits ist eine Vermehrung der Tumordurchblutung zum Zwecke der besseren Heranführung von Cytostatika zumindest durch Anwendung der geprüften Substanzen kaum möglich. Narkose, sympathicomimetische Medikation, wie Alupent, könnten hier jedoch zu positiven Ergebnisse, wenn auch kurzfristig, führen. Unter extrakorporaler Zirkulation (61) sollte es dem Aufbau der Tumorstrombahn nach und dem hier beschriebenen

Normalverhalten der Gefäßbereiche von Tumoren kaum möglich sein, über die Primitivgefäße der Tumorstrombahn eine vermehrte Durchströmung des Krebsgewebes zu erreichen. Im Gegenteil ist hier eher eine Kurzschlußreaktion im Tumorkreislauf und eine Durchblutungsverminderung zu erwarten.

Den vorgetragenen Untersuchungen und den daraus gezogenen Schlußfolgerungen könnte auch im Hinblick auf die zunehmende Anwendung der Organtransplantation Bedeutung zukommen (13,14). Die Notwendigkeit, Spenderorgane bis zur Vorbereitung des Empfängers optimal durchblutet und damit lebensfähig zu halten, wird zunehmend mehr die Durchströmung der Spenderorgane mit Hilfe eines extrakorporalen Kreislaufes mit sich bringen. Die Kreislaufverhältnisse in der Peripherie entnervter Organe im künstlichen Kreislauf sind durch die vorgestellte Methode überprüfbar, wie in einer orientierenden Versuchsanordnung bereits gezeigt wurde.

Ohne soweit gehen zu wollen wie WEZLER, der einmal feststellte, daß der Mensch nicht nur das geeignetste, sondern für viele Fragestellungen das einzig taugliche Versuchsobjekt darstellt, sollten diese Untersuchungen zeigen und anregen, daß unter Ausnützung zweckmäßiger Versuchsanordnungen der Physiologie ohne Schaden am kranken Menschen Untersuchungsergebnisse gesammelt werden können. Nur durch die Bestätigung theoretisch-experimenteller Forschung am Menschen läßt sich ein Behandlungsfortschritt für den Kranken erreichen.

D. ZUSAMMENFASSUNG

Unter klinischen Bedingungen zeigen sich verschiedene Verhaltensweisen von gesunden und krebskranken Geweben. Bei der Messung mit der Wärmeleitsonde ist eine vermehrte Durchblutung von Krebsgewebe im Vergleich zu gesundem Gewebe festzustellen.

Die Reaktion der Endstrombahn in Krebsgeweben auf durchblutungsaktive Pharmaca ist geringer und langsamer als die Reaktion an Gefäßen in gesunden Gewebsabschnitten.

Die Durchblutungsänderungen am wachen und pharmakologisch wenig beeinflussten Kranken im postoperativen Stadium unterscheiden sich häufig von den Meßergebnissen, die unter Narkose intraoperativ gewonnen werden.

Eine dauerhafte Mehr- oder Minderdurchblutung krebskranker Gewebsabschnitte läßt sich auf Grund der vorliegenden Untersuchungen auf pharmakologischem Wege nicht erreichen.

E. LITERATURVERZEICHNIS

1. ALGIRE, G.H. and H.W. CHALKLEY: Vascular reactions of normal and malignant tissues in vivo. I. Vascular reaction of mice to wounds and to normal and neoplastic transplants. J. nat. Cancer Inst. 6, 73 (1945)
2. ALGIRE, G.H., F. LEGALLAIS and B.F. ANDERSON: Vascular reactions of normal and malignant tissues in vivo. VI. The role of hypotension in the action of components of podophyllin on transplanted sarcomas. J. nat. Cancer Inst. 14, 879 (1954)
3. ARIEL, J.M. and G.T. PACK: The treatment of cancer metastases in the lung by means of radiating microspheres. Thoraxchir. 14, 286 (1966)
4. BACHMANN, K.: Die photometrische Untersuchung der peripheren Durchblutung und ihre pharmakologische Beeinflussung durch Complamin. Med. Klin. 60, 1413 (1965)
5. BAKER, R.R. and R.A. GAERTNER: Regional arterial infusion of antimetabolites. I.S.R. V, Nr. 3, 132 (1965)
6. BETZ, E., D. BRAASCH und H. HENSEL: Messung der Myocard-durchblutung mit der Wärmeleitsonde bei Einwirkung von 2,6-Bis-(diaethanolamino)-4,8-dipiperidino-pyrimido-(5,4-d)-pyrimidin (Persantin^R). Verh. Dtsch. Ges. Kreisf.-forsch. 27, 321 (1961)
7. BETZ, E., H. HENSEL und W. DU MESNIL DE ROCHEMONT: Simultane Messungen der lokalen Myocarddurchblutung mit Wärmeleitmessern und ⁸⁵Krypton-Clearance. Pflügers Arch. Physiol. 288, 389 (1966)

8. BETZ, E., D. BRAASCH und H. HENSEL: Die Wirkung von 2,6-Bis-(diaethanolamino)-4,8-dipiperidino-pyrimido-(5,4-d)-pyrimidin auf die Durchblutung von Myocard, Gehirn, Niere, Leber, Haut und Muskulatur.
Arzneimittel-Forsch. (Drug-Res.) 11, 333 (1961)
9. BIERMAN, H.R., R.S. GILFILLAN, K.H. KELLY, O.T. KUZMA and M. NOBLE: Studies on the blood supply of tumors in man.
V. Skin temperatures of superficial neoplastic lesions.
J. nat. Cancer Inst. 13, 1 (1952)
10. BOCK, K.D., H. HENSEL und J. RUEF: Die Wirkung von Adrenalin und Noradrenalin auf die Muskel- und Hautdurchblutung des Menschen.
Pflügers Arch. Physiol. 261, 322 (1955)
11. BOCK, H.E., K. GRAF und H. HENSEL: Fortlaufende Registrierung der Leberdurchblutung am Menschen mit einer Wärmeleitsonde.
Klin. Wschr. 35, 487 (1957)
12. BREEDIS, Ch. and G. YOUNG: Blood supply of neoplasms in the liver.
Amer. J. Path. 30, 969 (1954)
13. BÜNTE, H.: Die Organkonservierung mit Hilfe einer Herz-Lungenmaschine.
Langenbecks Arch. klin. Chir. 322, 1137 (1968)
14. CERNY, J., K.J. PAQUET, P. ECKERT und N. HAHN: Zur Frage des intrahepatischen Blocks bei der isolierten heterologen Leberperfusion.
Langenbecks Arch. klin. Chir. 322, 1152 (1968)
15. CHONÉ, B. und J. BECKER: Praktische Bedeutung der peripheren Tumorzelldiagnostik.
Münch. med. Wschr. 106, 33 (1964)

16. COMAN, D.R. and W.F. SHELDON: The significance of hyperemia around tumor implants.
Amer. J. Path. 22, 821 (1946)
17. DEMLING, L. and R. GROMOTKA: Über eine unblutige kalorimetrische Methode zur fortlaufenden Bestimmung der enteroportalen Durchblutung.
Dtsch. med. Wschr. 82, 1826 (1957)
18. DEMLING, L. and R. GROMOTKA: Darm- und Pfortaderdurchblutung des Menschen unter Einfluß konservativer Behandlung.
Klin. Wschr. 37, 1133 (1959)
19. DEMLING, L. and R. GROMOTKA: Das Verhalten der Pfortaderdurchblutung unter dem Einfluß äußerlicher Wärme- und Kälteapplikation.
Klin. Wschr. 35, 1206 (1957)
20. DEMLING, L. and R. GROMOTKA: Über den Einfluß von heißen Kataplasmen und Bettruhe auf die Durchblutung der menschlichen Leber in therapeutischer Sicht.
Klin. Wschr. 38, 599 (1960)
21. DEMLING, L. and R. OTTENJANN: Die Durchblutung des menschlichen Magens.
Verh. Dtsch. Ges. inn. Med. 69, 146 (1963)
22. DEMLING, L. and R. OTTENJANN: Erste Erfahrungen mit einem Gerät zur Durchblutungsmessung an der menschlichen Magenschleimhaut.
Gastroenterologia Suppl. ad Vol. 97, 174 (1962)
23. DEMLING, L., R. OTTENJANN und F. WACHSMANN: Method for measurement of blood flow and acidity in the human stomach.
Amer. J. Digest. Dis., N.S. 9, 517 (1964)
24. DEMLING, L. and F. WACHSMANN: Neue Methode zur Messung von Durchblutungsänderungen an der Magenschleimhaut.
Dtsch. med. Wschr. 86, 944 (1961)

25. EDER, M.: Pathologisch-anatomische Befunde bei der Chemotherapie maligner Wachstumsprozesse.
Strahlentherapie 119, 121 (1962)
26. EDLICH, R.F., W. ROGERS, C.V. DE SHAZO jr. and J.B. AUST:
Effect of vasoactive drugs on tissue blood flow in the hamster melanoma.
Cancer Res. 26, 1420 (1966)
27. EGER, W., H.H. KALLENBACH und C. SCHATTENFROH: Änderungen der allgemeinen Resistenz des Organismus unter dem Einfluß von Endoxan E 39 und Trenimon.
Strahlentherapie 109, 132 (1962)
28. FONTAINE, R., P. WALTER, M. KIM et R. KIENY: De l'utilité de l'arteriographie pour le diagnostic des tumeurs des membres d'origine osseuse et extra-osseuse.
J. radiol. et électrol. 35, 165 (1954)
29. GIBBS, F.A.: A thermoelectric blood flow recorder in the form of a needle.
Proc. Soc. Exper. Biol. Med., N.Y. 31, 141 (1933a)
30. GINSBURG, M. and J. GRAYSON: Factors controlling liver blood flow in the rat.
J. Physiol. 123, 574 (1954)
31. GOLENHOFEN, K.: Physiologie des menschlichen Muskelkreislaufes.
Marburger Sitzungsber. 83/84, 167 (1962 d)
32. GOLENHOFEN, K., H. HENSEL und G. HILDENBRANDT: Durchblutungsmessung mit Wärmeleitelementen.
Stuttgart: Thieme 1963
33. GOLENHOFEN, K. und G. HILDENBRANDT: Weiterentwicklung der Wärmeleitsonde zur Messung der menschlichen Muskeldurchblutung.
Pflügers Arch. Physiol. 274, 615 (1962)

34. GOTTSTEIN, U., H. HILLE und A. OBERDORF: Die Wirkung von Adrenalin und Noradrenalin auf die Durchblutung der Skelettmuskulatur und der Haut.
Pflügers Arch. Physiol. 261, 78 (1955)
35. GRAF, K., K. GOLENHOFEN und H. HENSEL: Fortlaufende Registrierung der Leberdurchblutung mit der Wärmeleitsonde.
Pflügers Arch. Physiol. 264, 44 (1957)
36. GRAYSON, J. and D.H. JOHNSON: The effect of adrenaline and noradrenaline on the liver blood flow.
J. Physiol. 120, 73 (1953)
37. GRAYSON, J. and D. MENDEL: Observation on the intrahepatic flow interactions of the hepatic artery and portal vein.
J. Physiol. 139, 167 (1957 b)
38. GROSS, R.: Chemotherapie des Carcinoms.
Langenbecks Arch. klin. Chir. 308, 76 (1964)
39. HALLER, C. von: Studien über die Vaskularisation von Tumoren.
Helv. chir. acta 19, 164 (1952)
40. HEALEY, J.E.: Vascular patterns in human metastatic liver tumors.
Surg. Gyn. Obstetr. 120, 1187 (1965)
41. HEGEMANN, G.: Wundheilung und Wundbehandlung.
in: HELLNER, H., R. NISSEN und K. VOSSSCHULTE: Lehrbuch der Chirurgie. S. 4
Stuttgart: Thieme 1967
42. HEILMEYER, L.: Der gegenwärtige Stand der Chemotherapie der Neoplasien.
Med. Klin. 60, 649 (1965)

43. HENSEL, H.: Durchblutungsmessungen nach dem Prinzip der geheizten Thermoelemente.
3. Freiburger Kolloquium "Kreislaufmessungen", S. 52
München-Gräfelfing: Banaschewski 1952
44. HENSEL, H.: Neue Wärmeleitsonden zur Durchblutungsregistrierung.
Naturwissenschaften 50, 155 (1963)
45. ILLIG, L.: Die terminale Strombahn.
Berlin, Göttingen, Heidelberg: Springer 1961
46. KARRER, K.: Der heutige Stand der Chemotherapie der Malignome.
Msch. Ohr.hk. u. Laryngo-Rhin. 99, 29 (1965)
47. KERN, G. und J. ZANDER: Gefäßveränderungen im Verlauf der Carcinogenese. Lebendbeobachtungen am Ohr der Maus nach Pinselung mit Methylcholanthren.
Zschr. Krebsforsch. 63, 168 (1959)
48. KINZLMEIER, H., F. WOLF und N. HENNING: Die Prüfung der Leberdurchblutung mit Radiobengalrot unter Muskulararbeit und lokalen thermischen Reizen.
Gastroenterologia 91, 303 (1959)
49. LAGERGREN, C., A. LINDBOM and G. SÖDERBERG: Vascularization of fibromatous and fibrosarcomatous tumors.
Acta radiol., Stockholm 53, 1 (1960)
50. LAGERGREN, C. and A. LJUNGQUIST, A.: The arterial vasculature of renal pelvic carcinomas.
Acta chir. scand. 130, 321 (1965)
51. LEWIS, W.H.: The vascular patterns of tumors.
Bull. Johns Hopkins Hosp. 41, 156 (1927)
52. MEIER-RUGE, W., F. KALBERER und J. GRAUWILER: Die Verteilung des antimimetisch wirksamen Äthylhydrazides der Podophyllinsäure (SP-I 77) im Organismus sowie in malignen Tumoren des Menschen.
Klin. Wschr. 42, 1024 (1964)

53. MILLER, E.: Arterial infusion in cancer chemotherapy.
in: PLATTNER, P.: Chemotherapy of Cancer. p. 250
Amsterdam, London, New York: Elsevier Publ. Comp. 1964
54. MUNDINGER, F., K. PHILIPP und W. UMBACH: Wert und Anwendbarkeit radioaktiver Clearance-Methoden zur Beurteilung peripherer Durchblutungsstörungen.
Ärztl. Forsch. 8, 547 (1954)
55. OTTENJANN, R.: Zusammenhang zwischen Verdauungs- und Kreislaufkrankheiten.
II. Weltkongress für Gastroenterologie, München 1962.
V. Kongressband, S. 71, Basel: Karger 1963
56. ROHR, H., H. v. ACKEREN, B. KREUTZBERG und G. KERSTING: Zur Chemotherapie des Krebses. Cytostatikaperfusion isolierter Geschwülste mit in vitro-Nachweis der Proliferationshemmung.
Med. Welt 1965, 815
57. SCHEID, P.: Tierexperimentelle Untersuchungen über die Funktion des Krebsstroma.
Verh. Dtsch. Ges. Path. 42. Tagg, 471 (1958)
58. SCHEID, P.: Funktionelle Besonderheiten der Mikrozirkulation im Karzinom.
Bibl. anat., Basel 1, 327 (1961)
59. SCHROEDER, W., W. SCHOOP und E. STEIN: Die Durchblutung der Extremität im akuten Sauerstoffmangel unter besonderer Berücksichtigung der Funktion der arterio-venösen Anastomosen.
Pflügers Arch.-Physiol. 259, 124 (1954)
60. SHAPIRO, D.M. and S.W. WARREN: Cancer innervation.
Cancer Res. 9, 707 (1949)
61. SULLIVAN, R.D., E. WATKINS jr., R.A. OBERFIELD and A.M. KHAZEI: Current status of protracted arterial infusion cancer chemotherapy for the treatment of solid tumors.
Surg. Clin. N. Amer. 47, 769 (1967)

62. SULLIVAN, R.D., E. WATKINS jr. and S.P. GIBB: Advances in the chemotherapy of solid tumors.
Surg. Clin. N. Amer. 42, 807 (1962)
63. URBACH, F.: Anatomy and pathophysiology of skin tumor capillaries.
Nat. Cancer Inst. Monogr. 10, 539 (1962)
64. VOGLER, E. and W. DEU: Der Wert der Angiographie in der Tumordiagnostik der Extremitäten.
Fortschr. Röntgenstr. 83, 158 (1955)
65. VOTH, D.: Zur Architektonik und Pathomorphologie des Magen-gefäßsystems.
Zschr. Kreisl.forsch. 52, 808 (1962)
66. WETTERER, E.: Der heutige Entwicklungsstand der Methoden zur Registrierung der Blutströmung an Tier und Mensch.
4. Freiburger Kolloquium "Kreislaufmessungen", S. 149
München-Gräfelfing: Banaschewski 1964
67. WILLIS, R.A.: Pathology of tumors. 3. ed.
London: Butterworth 1960
68. WITTE, S. und D.M. GOLDENBERG: Vitalmikroskopische Beobachtungen über die frühen Gefäßreaktionen eines menschlichen Transplantattumors.
Zschr. exper. Med. 139, 633 (1965)
69. WORTHINGTON, G., J.R. SCHENK and D. RACE: Methods for measurement of blood flow.
J. Surg. Res. 6, 361 (1966)
70. WRIGHT, J.C., J.P. COBB, S.L. GUMPERS, F.M. GOLOMB and D. SAFADI: Investigation of the relation between clinical and tissue culture response to chemotherapeutic agents on human cancer.
N. England J. Med. 257, 1207 (1957)

71. ZÖCKLER, Ch.E. und I. SCHRÖDER: Die unterschiedliche Wirkung gefäßaktiver Stoffe auf die Leberdurchblutung bei peripherer, intravenöser und intraportaler Injektion. Arzneimittel-Forsch. 12, 148 (1962)

Offsetdruck-Fotodruck

J. Hegl, 8520 Erlangen Hauptstr. 109, (Nähe Martin-Luther-Platz) Tel. 22990